

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2016

THESES 2016/TOU3/2048

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

LAFFONT GUILLAUME

Prévention primaire des cancers via la nutrition et accompagnement nutritionnel du patient cancéreux en officine - Une actualisation des connaissances destinée aux professionnels de santé

Le huit juillet deux mille seize

Directeur de thèse : Gérard Campistron

JURY

Président : Gérard Campistron

1er assesseur : Stéphanie Dubertrand

2ème assesseur : Jean Marc Montbroussous



## Table des matières

Remerciements :	1
Introduction :	5
Chapitre 1 : Epidémiologie	7
1) L'incidence et la mortalité par cancer	7
a) En France	7
b) En Europe	11
c) Incidence et mortalité par cancer dans le monde	13
2) Estimation de la part des cancers attribuables aux facteurs nutritionnels dans la population	14
3) Exposition de la population française aux principaux facteurs de risque ou de protection	16
a) Exposition aux principaux facteurs augmentant le risque de cancers en France	16
b) Exposition aux principaux facteurs réduisant le risque de cancers en France	22
4) Etudes nécessaires pour établir des niveaux de preuve et des recommandations nutritionnelles	25
a) Approches épidémiologiques	26
b) Approches mécanistiques	28
c) Approche portfolio	29
5) Conclusions des expertises scientifiques collectives s'appliquant à la population française	29
a) L'expertise du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)	30
b) L'expertise collective du World Cancer Research Fund (WCRF) associé à l'American Institute for Cancer Research (AICR)	32
c) Le code européen contre le cancer (CIRC – UE)	34
d) Les expertises collectives réalisées en France par l'Institut National du Cancer (INCa) et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)	35
e) Les conclusions des évaluations des facteurs nutritionnels s'appliquant à la population française	37
Chapitre 2 : Impacts de l'hygiène de vie sur la survenue de cancer	39
1) Aliments ou comportements alimentaires augmentant le risque de cancer	39
a) Boissons alcoolisées	40
b) Surpoids et obésité	54
c) Viandes rouges et charcuterie	76
d) Sel et aliments salés	86
e) Compléments alimentaires à base de bêta-carotène	88
2) Aliments ou comportements alimentaires réduisant le risque de cancer	102
a) Activité physique	103
b) Fruits et légumes	116

c)	Fibres alimentaires .....	135
d)	Produits laitiers .....	141
e)	Les fameux aliments « anti-cancer » .....	150
f)	Profils alimentaires.....	151
3)	L'importance de la cuisson.....	154
a)	La réaction de Maillard .....	154
b)	Des risques limités si l'on respecte quelques conseils simples .....	157
4)	Recommandations internationales pour la prévention primaire des cancers.....	158
Chapitre 3 : Conseils nutritionnels au patient cancéreux en officine .....		161
1)	Conseils nutritionnels : intérêt dans l'observance du traitement anticancéreux .....	161
2)	L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une neutropénie chimio-induite.....	164
a)	Les principaux enjeux .....	164
b)	Prise de température : quelques recommandations .....	166
c)	En pratique .....	167
d)	L'accompagnement nutritionnel.....	167
3)	Risque de dénutrition.....	170
a)	Prévenir la dénutrition.....	171
b)	Conseils pratiques pour enrichir ses repas en cas de dénutrition avérée .....	173
c)	Equivalence entre les aliments et repas types .....	175
4)	Savoir répondre au comptoir .....	176
a)	Le lait et les produits laitiers augmentent-ils le risque de cancers ?.....	177
b)	Les folates (vitamine B9) réduisent-ils le risque de cancers ?.....	177
c)	Les phyto-œstrogènes (soja notamment) protègent-ils du cancer ?.....	178
d)	Certains modes de cuisson augmentent-ils le risque de cancers ?.....	178
e)	Les acides gras trans <sup>9</sup> augmentent-ils le risque de cancers ? .....	178
f)	Les additifs donnent-ils le cancer ? .....	179
g)	Les résidus de pesticides présentent-ils un risque vis-à-vis du cancer ?.....	179
h)	Le vin rouge protège-t-il du cancer ?.....	180
i)	Le café donne-t-il le cancer ? .....	180
j)	Existe-t-il des aliments « anti-cancer » ?.....	181
Conclusion.....		182
Bibliographie.....		186
Table des illustrations.....		189

## Remerciements :

*A eths dé caso ;  
Que man aidat a tene hort,  
Que man après a esta eth de qui cau  
Que son eths mes drets sus la tèrro,  
Que van tot doç sus eths camis  
O a hum peths mons ahoro  
Que son eths mes, eths de qui cau.*

A **mes parents**, à qui je dois tout, de l'accordéon aux (longues !) études, pour votre patience et votre soutien continu au cours de ces 26 années. Je suis fier d'être votre fils et je vous aime.

A **Marlène**, ma chère sœur, qui m'a montré la voie à suivre depuis toujours, et pour son aide précieuse tout au long de ces années d'études. Je t'aime.

A **Sarah**, pour être entrée dans ma vie et l'avoir modifiée au-delà de tout ce que je pensais possible. Pour ton soutien indéfectible. Tu es le moteur qui me pousse à avancer et je t'aime.

A **Alexis**, cher binôme, pour ces moments de révisions en première années et toutes ces soirées depuis. Même s'il est probable que nous n'ayons pas laissé un souvenir impérissable à la BU. A toutes les rigolades passées et futures en ta compagnie et les trajets en métro qui durent 2h30. Je suis fier et honoré de te compter parmi mes amis.

A **Agathe**, pour sa bonne humeur et sa bienveillance tout le long de ces années d'études.

A **Jordan**, pour tous ces bons moments autour d'un repas, pleins de bonne humeur et de musique.

A **Pierre**, alias Patchou, pour toutes les soirées, les voyages et pour l'ensemble de ton œuvre sur les terrains de rugby et en dehors. En espérant encore faire des voyages linguistiques en ta compagnie pendant longtemps.

A **Corentin**, alias Blattus Premier, pour ta gentillesse, ta simplicité et tous ces quizz en ta compagnie. Faire ta connaissance fut un honneur et je suis persuadé que la vie te réserve de belles surprises. Ne change rien surtout (sauf peut-être ta coiffure).

A **Benoit**, pour tous ces moments à refaire le monde en sortant des cours de première année, et tous les autres depuis. Je te souhaite le meilleur pour ta vie future et ne doute pas quelle sera bien remplie comme le mérite un gars de ta trempe.

A **Thomas**, alias Jean Georges ou Tyson, pour ces restos qui ont émaillés nos études et ta bonne humeur (mais ta sale fife, change là à l'occasion).

A **Baptiste**, pour ces sorties mécaniques sur les terrains de rugby, et pour cette pige de quelques matchs au FEPT.

A **Thibaut**, alias Marquito, pour ton insolence et l'ensemble de ton œuvre en soirée. Et pour tes Nota bene sur les copies.

A **Martin**, pour ton insolence légendaire et la simplicité dont tu as toujours fait preuve. Je suis sûr que je peux compter sur toi pour boire du ponch à ma santé, là-bas dans les îles.

A **Léa**, pour ta gentillesse, ta connaissance de la musique norvégienne et toutes ces quizz nights. Puisses-tu toujours éviter les shooters fluos.

A **Thomas**, alias la Puche, mon ami de toujours. Tu es là depuis le début. Tu es un copain en or et je suis heureux et honoré de te compter parmi mes amis. Malgré toutes ces années, je sais que je peux compter sur toi comme à l'époque du collège. Merci pour tout.

A **Cédric**, alias Titus, pour ces moments de rigolades en occitan et ailleurs (eth vielh gat ?), je te souhaite le meilleur dans ta vie future, en compagnie de la charmante **Audrey**.

A mon cousin **David**, pour notre passion commune pour l'accordéon, et sa bonne humeur légendaire.

A ma cousine **Nathalie**, et ma petite cousine **Katia**, pour leur bonne humeur et leur gentillesse et pour toutes les attentions que j'ai reçu de leur part.

A **Francis et Bettie**, oncle et tante de choc, pour leur disponibilité et leur gentillesse.

A **Jérôme**, pour son caquet légendaire et son énergie débordante. Tu es un ami formidable même si complètement imperméable aux langues étrangères ou à l'informatique. A tous les futurs séjours linguistiques que j'espère faire en ta compagnie.

A **Thomas**, alias Toto, à qui je dois mon surnom de Goûter. Pour tes encouragements lorsque j'ai commencé au PORC et l'ensemble de ton œuvre en soirée.

A **Mathieu**, alias Ficelle, à qui je dois mon surnom d'Yvette. Pour tes séances d'air piano en soirée.

A **Simon**, alias Gari, avec qui j'ai commencé dans la cage au PORC. Pour tous tes conseils avisés sur l'art d'être un seconde ligne et l'aide fournie pour faire comprendre le groupe lors des voyages sur les îles anglo-saxonnes.

Aux anciens du PORC, **Greg, Jeff, Naboo, Charles, Dudu, Doudou, Buff** pour avoir rendu l'intégration au PORC si facile, et pour avoir montré l'exemple toutes ces années sur le terrain et en dehors. Je suis fier de vous compter parmi mes amis.

A **Sébastien**, alias Catalan, pour ses ventrigrisses et sa sérénité sous les ballons hauts.

A **Marin et Pierre André**, alias Tic et Tac, pour leur enthousiasme et leur bonne humeur continuelle. Vous êtes deux types super et je vous souhaite le meilleur pour la suite, dans le Tarn et en dehors.

A **Jean Baptiste**, alias l'Agneau, pour ta gentillesse et ta simplicité à toute épreuve. Tu as une belle mentalité, et je ne doute pas que tu seras un excellent pharmacien hospitalier.

A **Florian** (fais l'effort Florian !), pour tous ces cours qui étaient en vérité axés sur la récupération à base d'eau gazeuse, et pour les belottes au pub.

A **Margaux, Amélie, Julia, Pauline et Charlotte** pour leur bonne humeur et leur enthousiasme tout au long de ces études.

A la nouvelle équipe du PORC, **Jordi, Adri, Petitou, Léo, Clément, Benoit, Pierre** et tous les autres que j'oublie. Vous avez la mentalité qu'il faut pour aller loin et perpétuer cette belle aventure humaine qu'est le PORC, surtout ne changez pas.

A **Stéphanie Dubertrand** et toute l'équipe de la pharmacie de l'Hôtel de Ville : Chantal, Cathy, Gladys, pour m'avoir formé dans la bonne humeur et m'avoir donné ma chance au comptoir.

A **Jean Marc Montbroussous** et à toute l'équipe de la pharmacie de l'Ardiden : Agnès, Laura, Chantal, Nathalie, Pascale, Marie, Théodore et Eric. Pour m'avoir accepté dans l'équipe au pied levé et pour votre bonne humeur communicative, un stage pour lequel il n'était pas compliqué d'être motivé !

Au Professeur **Gérard Campistron**, pour avoir accepté de diriger ma thèse et m'avoir donné envie d'approfondir mes connaissances en nutrition.

Et à **tous les autres** que je n'ai pas cités mais qui se reconnaîtront et sans qui ces études n'auraient pas été les mêmes.

## Introduction :

Depuis près de 40 ans, de très nombreux travaux ont cherché à identifier et à préciser le rôle de certains facteurs nutritionnels susceptibles d'intervenir en tant que facteurs de risque ou, au contraire, de protection, dans le développement des cancers. Ces recherches confrontent des données issues de travaux sur modèles cellulaires ou animaux, mais aussi chez l'homme sain ou malade, et à l'échelle des populations.

Elles ont mis en évidence, avec des degrés de certitude variables, le rôle de facteurs nutritionnels dans l'initiation ou l'expression clinique des différents cancers.

Au cours des dernières années, la mise en place d'une politique nutritionnelle est donc apparue comme l'une des priorités de santé publique en France, tout autant que dans d'autres pays industrialisés. Le rôle joué par les facteurs nutritionnels comme facteurs de protection ou de risque des pathologies les plus répandues est de mieux en mieux compris, qu'il s'agisse des cancers, des maladies cardiovasculaires, de l'obésité, de l'ostéoporose ou du diabète de type 2. Même si la nutrition n'est pas le seul déterminant de ces pathologies, c'est un facteur sur lequel il est possible d'intervenir, collectivement et individuellement.

Lancé en janvier 2001, le Programme National Nutrition Santé (PNNS 2001-2005) avait pour objectif général l'amélioration de l'état de santé de l'ensemble de la population en agissant sur l'un de ses déterminants majeurs : la nutrition, qui recouvre à la fois l'alimentation et l'activité physique. Il a permis d'établir un ensemble de repères nutritionnels s'appuyant sur un consensus scientifique.

En 2006 puis 2011, ont été lancés les PNNS2 (2006-2010) et PNNS3 (2011-2015) afin de prolonger et d'amplifier les actions réalisées dans le cadre du PNNS1.

- **Rôle des professionnels de santé**

Les objectifs nutritionnels de santé publique prévus par le PNNS ne peuvent être atteints sans une large sensibilisation et adhésion de la population et des professionnels de santé, en première ligne desquels les pharmaciens, garants d'une information fiable, impartiale et régulièrement mise à jour.

Grâce aux contacts individuels et personnalisés qu'ils ont au quotidien avec leurs patients et leurs proches, les pharmaciens sont au cœur du dispositif d'éducation et d'information

nutritionnelle, en complément des structures institutionnelles qui diffusent les messages à l'ensemble de la population.

Il est important pour le professionnel de santé, et donc le pharmacien d'officine :

- D'encourager certains comportements ou modes de vie et certaines habitudes alimentaires favorables à la réduction des risques vis-à-vis des cancers ;
- De répondre à des questions fréquemment posées et souvent basées sur des idées non fondées.

S'il est recommandé de limiter la prise de certains aliments, il n'est pas question d'en interdire la consommation.

Cette thèse a pour objectif de fournir aux professionnels de santé des informations actualisées, documentées et reconnues sur le plan scientifique permettant de préciser les différents niveaux de preuve sur les relations entre l'alimentation, l'activité physique et le risque de cancers. Elle a aussi l'ambition de nous aider à répondre au jour le jour à l'officine aux questions, parfois pertinentes, parfois bizarres, souvent issues d'internet mais toujours révélatrices d'une anxiété et d'un besoin de compétences, soulevées par les patients.

# Chapitre 1 : Epidémiologie

## 1) L'incidence et la mortalité par cancer

### a) En France

L'incidence et la mortalité mesurent respectivement la fréquence de survenue de nouveaux cas et celle des décès par cancer dans une population donnée. Ces mesures se présentent sous la forme d'effectifs (nombre de cas incidents ou de décès), de taux bruts (effectifs rapportés à la population étudiée), ou de taux standardisés sur l'âge (effectifs rapportés à la structure d'âge d'une population de référence).

*NB : Les taux standardisés permettent de s'affranchir des effets liés à l'augmentation de la population et à son vieillissement pour pouvoir comparer des données de mortalité ou d'incidence d'une période à une autre ou d'un pays à un autre.*

- **Dispositif de surveillance épidémiologique des cancers**

En France, la surveillance épidémiologique des cancers a été confiée à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) par la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Elle est assurée par un réseau animé par l'InVS comprenant notamment les registres du cancer du réseau FRANCIM, le service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon (HCL), l'Institut National du Cancer (INCa), et le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

- **Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer**

En France, les données de mortalité par cancer sont fournies par le CépiDc de l'Inserm qui dispose des données sur les causes médicales de décès pour l'ensemble du territoire. En revanche, les données d'incidence proviennent des registres des cancers qui ne couvrent qu'une partie du territoire correspondant actuellement à 20 % de la population française. Le recours à une méthode statistique appropriée permet d'extrapoler ces données locales à la France entière (tableau 1).

Tableau 1 : Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2015 (1)

	<b>Incidence</b>	<b>Mortalité</b>
<b>Tous cancers</b>	<b>384 442</b>	<b>149 456</b>
Homme	210 082	84 041
Femme	173 560	65 415
<b>Cancers les plus fréquents</b>		
Prostate (homme)	<b>53 912</b>	8 713
Sein (femme)	54 062	11 913
Côlon-rectum	43 066	17 833
Poumon	45 222	<b>30 555</b>

- **Incidence**

En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancers en France métropolitaine a été estimé à 384 442 dont 210 082 (55 %) chez les hommes et 173 560 (45 %) chez les femmes (1).

Quatre localisations représentent à elles seules plus de la moitié des nouveaux cas :

- Cancer de la prostate (53 900 cas), le plus fréquent chez l'homme ;
- Cancer du sein (54 000 cas), le plus fréquent chez la femme ;
- Cancer du côlon-rectum (43 100 cas, hommes et femmes confondus) ;
- Cancer du poumon (45 200 cas, hommes et femmes confondus).

En 2012, le taux standardisé d'incidence pour la France (rapporté à la structure d'âge de la population mondiale, et exprimé pour 100 000 personnes-années) est également plus élevé chez les hommes (362,6), que chez les femmes (252,0).

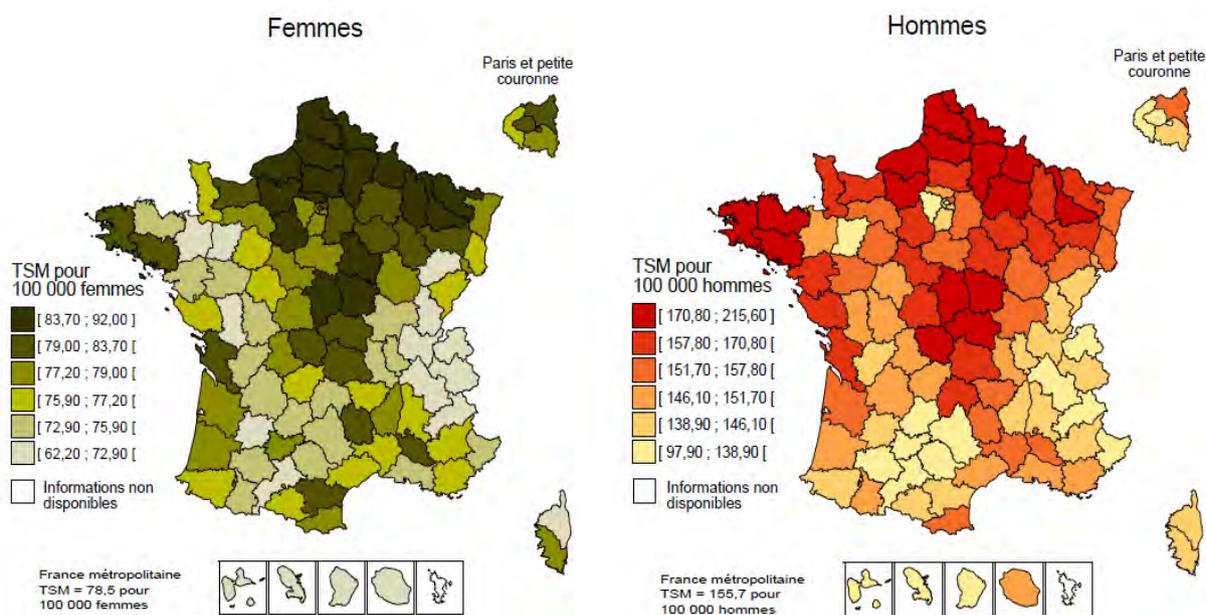
- **Mortalité**

Depuis 2004, les cancers sont devenus la cause de décès la plus fréquente. Ils représentent la première cause de mortalité chez l'homme (un décès sur trois), et la deuxième chez la femme (un décès sur quatre) (2) .

En 2015, le nombre de décès par cancer en France métropolitaine est estimé à 149 500 (84 000 chez les hommes et 65 400 chez les femmes). Le cancer le plus meurtrier reste le cancer du poumon (30 500 décès) (tableau 1).

Le taux standardisé de mortalité pour la France (rapporté à la structure d'âge de la population mondiale, et exprimé pour 100 000 personnes-années) est également plus élevé chez les hommes (133,6), que chez les femmes (73,2) (3).

Figure 1 : Taux standardisés à la population mondiale (TSM) de mortalité par cancer à l'échelle départementale en France métropolitaine et dans les DOM (2005-2009) (1)



Sources : CépiDc/Inserm, Insee. Analyses : InVS 2012. Infographie : INCa 2013

### • Évolution entre 1980 et 2012

Tableau 2 : Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 (3)

	<b>Incidence</b>	<b>Taux d'incidence</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Taux de mortalité</b> (évolution annuelle)
<b>Homme</b>	+ 107,6 %	+ 27,9 %	+ 11 %	- 1,5 %
<b>Femme</b>	+ 111,4 %	+ 42,9 %	+ 20,3 %	- 1,0 %

Le nombre de nouveaux cas de cancers estimé en 2012 a doublé depuis 1980 (+ 107,6 % chez l'homme et + 111,4 % chez la femme). Cette augmentation est naturellement liée à l'accroissement de la population et à son vieillissement, mais également à l'amélioration du dépistage et du diagnostic, et à l'augmentation de l'exposition à des facteurs de risque.

Le nombre de décès par cancer a augmenté de 11 % chez l'homme et de 20,3 % chez la femme entre 1980 et 2012. Cette augmentation est attribuable à l'évolution démographique

(augmentation et vieillissement de la population). En revanche, le taux de mortalité par cancers a diminué (en moyenne 1,5 % par an chez les hommes et 1,0 % par an chez les femmes). Cette diminution est plus marquée chez l'homme où elle est essentiellement liée à la diminution de la consommation d'alcool et de tabac.

Cependant, les estimations toutes localisations de cancer confondues masquent des disparités d'évolution au cours des 30 dernières années de l'incidence et de la mortalité pour les différentes localisations étudiées :

- Évolution divergente (augmentation de l'incidence et diminution de la mortalité) résultant d'une meilleure détection (ex : cancer du sein) ou d'un sur-diagnostic (difficilement quantifiable pour le cancer de la prostate) entraînant une augmentation du nombre de cas diagnostiqués, alors que le risque de cancer augmente de façon plus modeste.
- Évolution favorable (diminution de l'incidence et de la mortalité) pour :
  - Le cancer de l'estomac (modifications des habitudes alimentaires et diminution de la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori*, l'un des facteurs de risque de cancer de l'estomac) ;
  - Les cancers de l'œsophage, de la lèvre-cavité orale-pharynx et du larynx chez l'homme (diminution de la consommation de tabac et d'alcool qui sont les principaux facteurs de risque de ces cancers) ;
  - Le cancer du col de l'utérus chez la femme (diagnostic de lésions et de cancers à un stade précoce grâce à la pratique du dépistage par frottis cervico-utérin).
- Évolution préoccupante (augmentation de l'incidence et de la mortalité), notamment pour le cancer du poumon chez la femme, avec une augmentation moyenne depuis 1980 de plus de 5 % par an de l'incidence et de près de 4 % par an pour la mortalité.

Figure 2 : Taux de survie à 5, 10 et 15 ans en fonction du type de cancer, de 1989 à 2010 (1)

## Le cancer en France

Augmentation sensible de la survie face aux 3 cancers les plus fréquents



Source : INCa

### b) En Europe

- **Dispositif de surveillance épidémiologique des cancers**

L'Observatoire Européen du Cancer (OEC) du Centre International de Recherche sur la Cancer (CIRC) a été lancé le 5 mai 2009. Il permet de compiler les bases de données existantes, d'unifier les méthodologies de saisie et d'exploiter les différents registres sur le cancer au niveau européen afin de comparer, analyser et diffuser les informations recueillies. Cette initiative s'inscrit dans le cadre des projets structurants d'envergure (plateformes technologiques) du Cancéropôle Lyon-Rhône-Alpes Auvergne (CLARA). Depuis 2013, l'OEC regroupe sur un même site web les estimations pour 40 pays et 25 sites de cancer. Ce site web destiné aux journalistes, aux médecins, aux pouvoirs publics, aux scientifiques et au grand public, permet un accès et une utilisation simple des données compilées (<http://eco.iarc.fr>).

- **Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer**

Les données présentées sur le site de l'OEC sont celles publiquement mises à disposition par les registres du cancer et par les offices nationaux de mortalité. On y retrouve notamment le détail des données d'incidence et de mortalité disponibles par pays, et les populations couvertes par les registres du cancer. Ces données sont régulièrement mises à jour, selon les données transmises par les registres du cancer au CIRC et par les offices nationaux de mortalité à l'OMS.

Afin de tenir compte du nombre d'habitants dans chaque pays chaque année, et des structures d'âges différentes dans chaque pays, les nombres de cas et de décès sont transformés en taux d'incidence et en taux de mortalité pour 100 000 personnes ajustés sur l'âge de la population standard européenne.

Tableau 3 : Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer dans l'Union européenne en 2012 (4)

	<b>Incidence</b>	<b>Mortalité</b>
<b>Tous cancers (sauf cancers de la peau non mélanomes)</b>	<b>2 612 332</b>	<b>1 262 976</b>
Homme	1 417 495	707 755
Femme	1 194 837	555 221
<b>Cancers les plus fréquents</b>		
Sein (femme)	<b>358 967</b>	90 665
Prostate (homme)	343 174	71 033
Côlon-rectum	342 137	150 036
Poumon	309 589	<b>264 907</b>

- **Incidence**

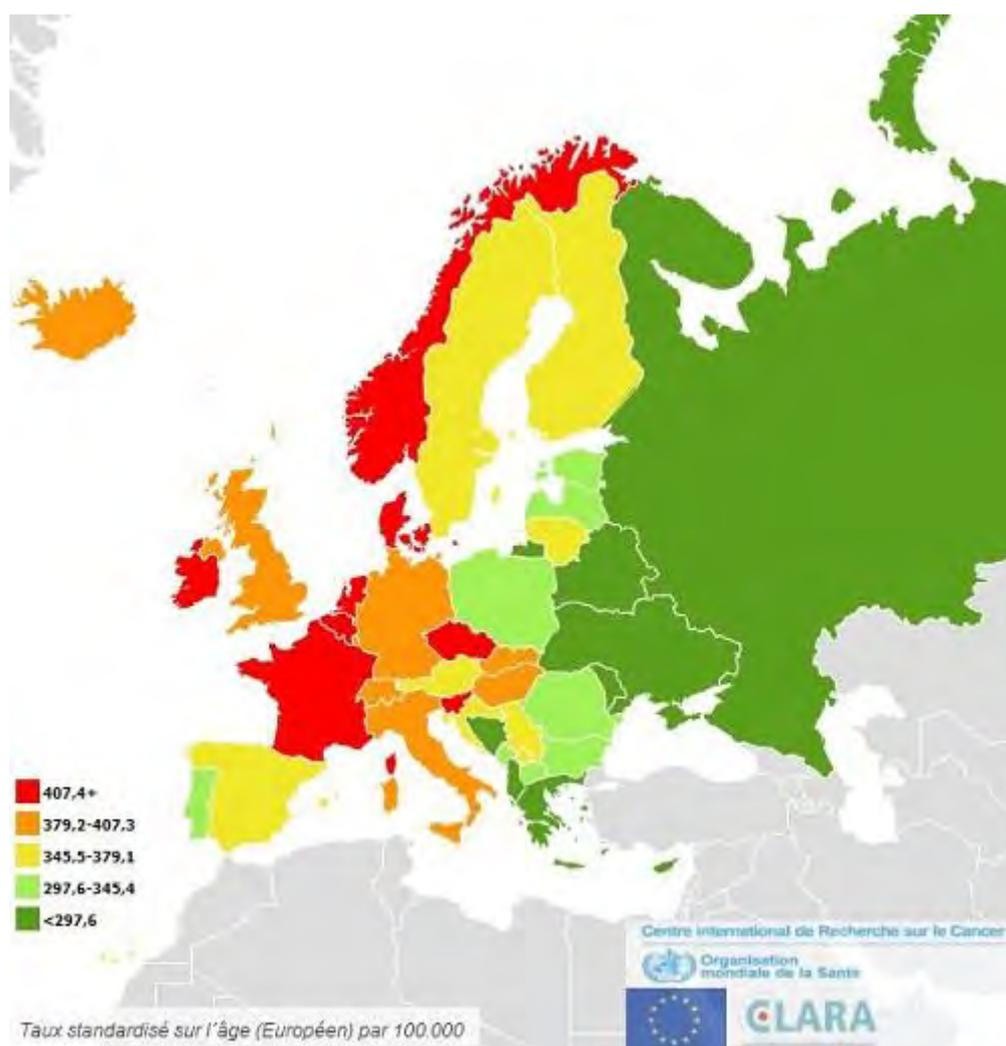
En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancers dans l'Union européenne (27 pays) a été estimé à près de 2 612 000 dont 1 417 000 (54 %) chez les hommes et 1 195 000 (46 %) chez les femmes.

Les quatre localisations les plus fréquentes en France représentent également plus de la moitié des nouveaux cas à l'échelle de l'Union européenne :

- Le cancer du sein (13,74 %),
- Le cancer de la prostate (13,14 %),
- Le cancer du côlon et du rectum (13,10 %),
- Le cancer du poumon (11,85 %).

Le taux standardisé d'incidence pour la France (rapporté à la structure d'âge de la population européenne, et exprimé pour 100 000 personnes-années) est le 5<sup>ème</sup> de l'Union européenne chez les hommes (507,9), et le 10<sup>ème</sup> chez les femmes (351,9). Les disparités nationales de l'incidence des cancers pour les deux sexes en Europe sont illustrées sur la figure 1. Elles diffèrent aussi par localisation de cancer (4).

Figure 3 : Taux standardisés d'incidence (par rapport à la population européenne), tous cancers sauf les cancers de la peau non mélanomes chez les deux sexes en Europe en 2012 (4)



- **Mortalité**

Le nombre de décès par cancer dans l'Union Européenne a été estimé à près de 1 263 000 pour l'année 2012 (708 000 chez les hommes et 555 000 chez les femmes). Le cancer le plus meurtrier en Europe est le cancer du poumon (265 000 décès) suivi par les cancers du côlon-rectum (150 000), du sein (91 000) et de la prostate (71 000) (4).

### c) Incidence et mortalité par cancer dans le monde

La base de données GLOBOCAN, publiée par le CIRC permet d'accéder aux estimations d'incidence, de mortalité et de prévalence des principaux cancers dans le monde. La base de données couvre actuellement 184 pays (5).

Le nombre de nouveaux cas de cancer dans le monde a été estimé à 14,1 millions pour l'année 2012 (dont 57 % soit 8 millions dans les pays les moins développés) avec une projection à 26,4 millions pour l'année 2030.

Le nombre de décès par cancer dans le monde a été estimé à 8,2 millions pour l'année 2012 (dont 65 % soit 5,3 millions dans les pays les moins développés) avec une projection à 13 millions pour l'année 2030.

Au niveau mondial, le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier est le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme.

## **2) Estimation de la part des cancers attribuables aux facteurs nutritionnels dans la population**

En santé publique, il est important d'évaluer le poids relatif de différents facteurs de risque intervenant dans l'incidence d'une maladie, afin de définir des objectifs de prévention prioritaires.

En pratique, l'impact dans la population d'un facteur de risque nutritionnel, associé au risque de cancer avec un niveau de preuve convaincant ou probable, est mesuré par le calcul de la part (ou fraction) de cancers attribuable à ce facteur. La part attribuable est la proportion de cas attribuables à une exposition sur l'ensemble des cas dans la population, c'est donc aussi la proportion de cas évitables si on supprime l'exposition. Pour un cancer donné, la part attribuable dépendra de la force de l'association entre le cancer et le facteur de risque nutritionnel et de la prévalence de l'exposition au facteur de risque nutritionnel dans la population. Si le risque relatif est faible ou modéré mais associé à une forte proportion de personnes exposées dans la population, la fraction attribuable peut être élevée. Généralement, les parts attribuables à différents facteurs de risque (ou de protection) ne s'additionnent pas, au sein d'une même étude et a fortiori lorsqu'elles proviennent d'études et de populations différentes.

Concernant la population française, le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) a réalisé une estimation de la part attribuable à quelques facteurs sélectionnés (tabac, alcool, agents infectieux, expositions professionnelles, surpoids/obésité, inactivité physique, traitements hormonaux substitutifs et contraceptifs oraux, rayons ultraviolets, facteurs de la reproduction, polluants) dans l'incidence et la mortalité par cancer en France pour l'année 2000 (6). Pour les facteurs nutritionnels pris en compte, d'après cette estimation, l'alcool,

l'inactivité physique et l'obésité seraient responsables respectivement de 8 %, 2 % et 2 % des nouveaux cas de cancers. Cet exercice présente toutefois plusieurs limites :

- La liste des facteurs pris en compte n'est pas exhaustive ;
- La France n'ayant pas de registre national des cancers, les données d'incidence résultent d'une estimation à partir des registres départementaux existants ;
- Les données d'expositions sont des données d'enquêtes INSEE datant des années 1980-1990, avec des imprécisions de mesure importantes ;
- Les risques relatifs servant à calculer les parts attribuables correspondent à des publications des années 2000.

Concernant d'autres populations, diverses études ont été publiées. La plus complète d'entre elles porte sur la population du Royaume-Uni et prend en compte l'incidence des cancers de l'année 2010 et les données d'exposition de l'année 2000. Elle a estimé la fraction des cancers attribuable à plusieurs facteurs nutritionnels : la consommation de boissons alcoolisées (4 %), une faible consommation de fruits et légumes (4,7 %), la consommation de viandes rouges ou transformées (2,7 %), une faible consommation de fibres (1,5 %), la consommation de sel (0,5 %), le surpoids et l'obésité (5,5 %) et une activité physique insuffisante (1 %). Globalement, au Royaume-Uni, la part des cancers attribuable à l'ensemble des facteurs nutritionnels est estimée à près de 20 %, un chiffre comparable à celui du tabac (7).

- **Estimation de la part des cancers évitables par la prévention nutritionnelle**

Une autre approche consiste à estimer la fraction des cancers évitables grâce à une prévention nutritionnelle. A la différence de l'analyse précédente, cette analyse s'appuie sur les données d'exposition récentes. C'est ce qui a été fait par le WCRF et l'AICR pour 4 pays, deux pays développés (USA et Royaume-Uni) et deux pays en voie de développement (Brésil et Chine) (8). Depuis ce rapport, les estimations actualisées sont publiées sur le site du WCRF (9). Ainsi, actuellement, il est estimé qu'environ 1/3 des cancers les plus communs dans les pays développés et 1/4 dans les pays en voie de développement pourraient être évités par un changement de mode de vie intégrant un régime alimentaire riche en fruits et légumes et en fibres, sans excès de viandes rouges et charcuteries, de sel et sans boissons alcoolisées, en pratiquant une activité physique régulière et en atteignant un poids normal (8) (9).

### 3) Exposition de la population française aux principaux facteurs de risque ou de protection

Les données d'exposition de la population française aux différents facteurs nutritionnels sont prises en compte pour définir les objectifs de prévention nutritionnelle des cancers. Sont présentées ici les données concernant les facteurs nutritionnels considérés comme pertinents pour la population française.

Lorsque l'information est disponible, ces données sont détaillées en fonction de l'âge, du sexe ou du statut socio-économique.

Les données d'exposition de la population française présentées ici sont extraites du rapport « Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données » publié par l'Institut National du Cancer (INCa) en juin 2015. Ce rapport a été réalisé par un groupe d'experts en nutrition et cancer, membres du réseau NACRe, réunis par l'INCa. La méthodologie et le document final ont été validés par un comité de suivi piloté par l'INCa et constitué d'institutions partenaires : Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) et Institut de veille sanitaire (InVS) (10).

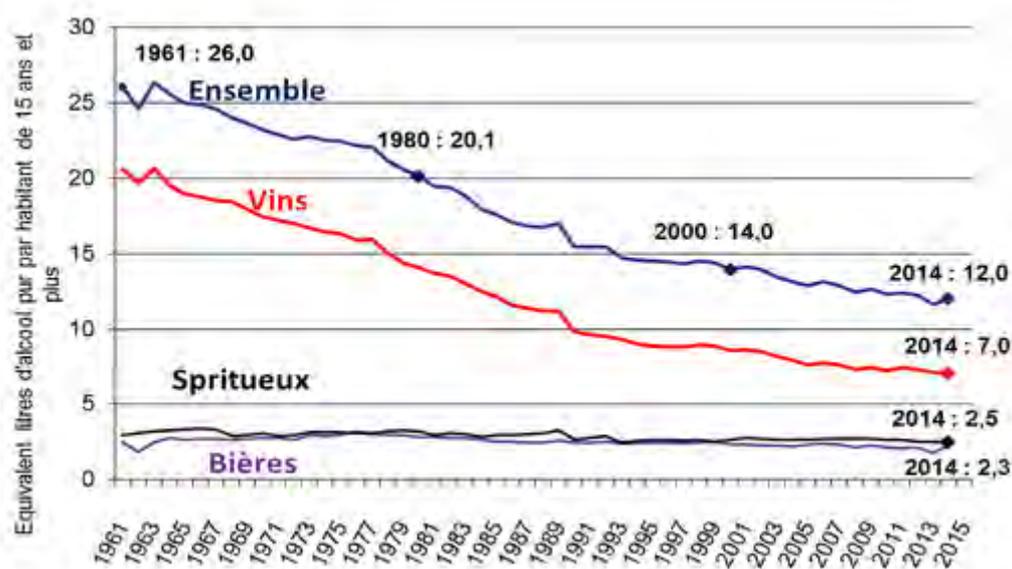
Les facteurs nutritionnels présentés sont les principaux facteurs augmentant ou diminuant le risque de cancer auxquels est exposée la population française. Ils font l'objet d'objectifs et de conseils clés de l'INCa pour la prévention primaire des cancers.

#### **a) Exposition aux principaux facteurs augmentant le risque de cancers en France**

- **Consommation d'alcool (boissons alcoolisées)**

La consommation d'alcool diminue depuis les années 1960, essentiellement en lien avec la diminution de la consommation de vin. En 2014, elle est estimée d'après les données de ventes à 12 litres d'alcool pur par habitant de 15 ans et plus (l'équivalent d'environ 2,5 verres standard par jour). Le vin est l'alcool le plus consommé, devant les spiritueux et la bière (figure 4) (11). Toutefois, la France reste l'un des pays les plus consommateurs d'alcool au monde et des pays de l'Union européenne même si elle ne se situe plus en tête du classement.

Figure 4 : Consommation d'alcool sur le territoire français en litres d'alcool pur par habitant âgé de 15 ans et plus (1961-2014)



Source : Organisation mondiale de la santé entre 1961 et 1989, groupe IDA de 1990 à 1999, Insee de 2000 à 2014

Les comportements de consommation d'alcool sont très différents selon l'âge et le sexe. Parmi les 18-75 ans, la consommation est plus importante chez les hommes, ceux-ci étant trois fois plus nombreux à être des buveurs quotidiens (hommes : 15 % ; femmes : 5 %) et près de deux fois plus nombreux à consommer de l'alcool au moins une fois par semaine (hommes : 63 % ; femmes : 36 %). La consommation quotidienne d'alcool augmente fortement avec l'âge pour les deux sexes : rare avant 25 ans (1 %), elle concerne un quart des individus au-delà de 65 ans. On observe un profil de jeunes adultes ayant une consommation excessive et ponctuelle les conduisant plus souvent à l'ivresse, et un profil d'adultes plus âgés ayant une consommation importante et régulière (12).

La consommation de boissons alcoolisées varie selon la situation socioprofessionnelle. Chez les hommes, les agriculteurs ont un usage régulier d'alcool (au moins 3 consommations par semaine au cours de l'année) plus fréquent que les autres catégories, alors que chez les femmes, la consommation est aussi régulière chez les agricultrices que chez les artisanes/commerçantes ou les cadres. Concernant le niveau de diplôme, la consommation régulière d'alcool est plus fréquente chez les hommes les moins diplômés et, à l'inverse, chez les femmes les plus diplômées (13).

La consommation d'alcool est généralement estimée en nombre de verres par jour. Cette estimation est le reflet d'une consommation moyenne calculée par rapport aux déclarations des

sujets inclus dans les études. Le verre standard est normalisé et correspond à environ 10 g d'éthanol pur quelle que soit la boisson alcoolisée consommée :

Figure 5: Equivalence entre le type de boissons à quantité d'alcool pur égale



- **Surcharge pondérale (poids et obésité)**

La surcharge pondérale qui regroupe le surpoids et l'obésité est généralement estimée par l'indice de masse corporelle (IMC), indicateur calculé par le rapport poids (kg)/taille<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>).

Tableau 4 : Principales catégories d'IMC et correspondance en poids pour deux exemples de taille chez l'adulte

Principales catégories d'IMC (kg/m <sup>2</sup> )		Poids (en kg) pour deux exemples de taille	
		1,65 m	1,75 m
<b>Poids insuffisant</b>	IMC < 18,5	poids < 50	poids < 56
<b>Poids normal</b>	18,5 ≤ IMC < 25	50 ≤ poids < 68	56 ≤ poids < 76
<b>Surcharge pondérale</b>	<b>Surpoids</b>	25 ≤ IMC < 30	68 ≤ poids < 81
	<b>Obésité</b>	IMC ≥ 30	poids ≥ 81
			76 ≤ poids < 91
		poids ≥ 81	poids ≥ 91

L'adiposité abdominale (mesurée par le tour de taille ou par le rapport tour de taille/tour de hanches) est un autre indicateur utilisé pour caractériser la corpulence.

Tableau 5 : Adiposité abdominale et risque de complication métabolique, d'après l'Organisation mondiale de la santé (14)

Indicateurs	Seuils à risque pour l'adiposité abdominale	Risque de complication métabolique

<b>Tour de taille</b>	≥ 94 cm (homme) ≥ 80 cm (femme)	Accru
	≥ 102 cm (homme) ≥ 88 cm (femme)	Considérablement accru
<b>Rapport tour de taille/tour de hanches</b>	> 1,0 (homme) > 0,85 (femme)	Considérablement accru

La surcharge pondérale a augmenté depuis les années 1990 dans la population adulte vivant en France, et cette progression a été encore plus notable pour l'obésité. Une tendance récente au ralentissement de l'augmentation de la prévalence de l'obésité est observée, mais reste à confirmer (14). Actuellement, d'après les enquêtes reposant sur des données de poids et taille mesurées, près de la moitié des adultes sont en surcharge pondérale, parmi lesquels 32 % sont en surpoids et près de 17 % obèses (14) (15). La prévalence du surpoids est plus élevée chez les hommes que chez les femmes alors que celle de l'obésité est sensiblement identique pour les deux sexes. Les prévalences du surpoids et de l'obésité augmentent fortement avec l'âge (14) (15).

Des différences socioéconomiques et régionales existent. La prévalence de l'obésité est inversement proportionnelle au niveau des revenus du foyer et au niveau d'instruction. Les agriculteurs, ouvriers et artisans présentent les prévalences les plus élevées et les cadres et professions intermédiaires les plus faibles. Le Nord et l'Est de la France sont les régions où la prévalence de l'obésité est la plus élevée (15).

- **Consommation de viandes rouges et charcuteries**

Les viandes rouges, dans les études épidémiologiques correspondent généralement à l'ensemble des viandes de boucherie : viandes de bœuf, de porc, de veau, d'agneau, de cheval et autres types de viandes (mouton, chèvre...). Elles peuvent selon les études inclure ou non la part de ces viandes présentes dans les plats et salades composés, les sandwiches/burgers/friands. Les charcuteries correspondent aux viandes conservées par fumaison, séchage, salage. Elles incluent celles qui sont consommées seules (y compris le jambon), et peuvent selon les études inclure celles contenues dans les plats et salades composés, les sandwiches, les tartes salées... Dans les études anglo-saxonnes, les charcuteries sont englobées dans une catégorie plus large nommée « viandes transformées » incluant également les viandes en conserve.

D'après les données de l'étude INCA2 (16), en 2006, la moyenne de consommation de viandes rouges (NB : Dans l'étude INCA2, les « viandes rouges » incluent les viandes de bœuf, de veau, de porc, de mouton, d'agneau et de cheval consommées en tant que telles, ainsi que la part de ces viandes entrant dans la composition des plats composés (hachis-parmentier, couscous...), des sandwiches et burgers et des friands à la viande.) chez les adultes vivant en France est de 370 g par semaine, soit 53 g/jour. Elle est plus importante chez les hommes (460 g par semaine) que chez les femmes (285 g par semaine). Un quart de la population consomme au moins 500 g de viandes rouges par semaine : 39 % des hommes et 13 % des femmes. La consommation moyenne de charcuteries est de 270 g par semaine (38 g/jour), 330 g chez les hommes et 215 g chez les femmes. Plus d'un quart de la population consomme au moins 50 g de charcuteries par jour.

La consommation de charcuteries, de viande porcine et de viande bovine est plus élevée au sein des catégories sociales les plus modestes (ouvriers, employés, agriculteurs, artisans et commerçants) par rapport aux catégories sociales les plus aisées (cadres, professions libérales, professions intermédiaires). De même, la consommation de charcuteries et de viande porcine est moindre lorsque le niveau de diplôme augmente (17).

- **Consommation de sel et aliments salés**

Les apports alimentaires en sel (chlorure de sodium) peuvent avoir plusieurs origines : la consommation de sel de table (ajout pendant la cuisson ou pendant le repas), d'aliments naturellement salés et d'aliments salés au cours de la transformation incluant la conservation par salaison. Si la consommation d'aliments conservés par salaison est importante dans certains pays tels que le Japon ou le Portugal, ce n'est pas le cas en Amérique du Nord et dans la plupart des pays d'Europe, notamment en France.

Il est recommandé de ne pas consommer plus de 6 g de sel par jour pour un adulte (18). En France, chez les adultes, la moyenne des apports totaux en sel est estimée à 8,5 g/jour d'après l'étude ENNS (19). Les hommes ont des apports supérieurs à ceux des femmes : 9,9 g/jour contre 7,1 g/jour. Deux tiers des hommes et un quart des femmes ont des apports supérieurs à 8 g/jour. Près d'un quart des hommes et 5 % des femmes ont des apports supérieurs à 12 g/jour. Ces fréquences ne varient pas avec l'âge chez les adultes. Les données de l'étude Nutrinet-Santé montrent qu'il n'existe pas de différence d'apports en sel en fonction du revenu du foyer. Les apports semblent plus élevés chez les agriculteurs (20).

Entre 1999 et 2007, les apports en sel de la population adulte, provenant des aliments (hors sel ajouté), ont diminué en moyenne de 5,2 % d'après l'étude INCA2 (16).

En France, on estime que le pain (et les biscottes), les charcuteries, les plats composés, les fromages, les soupes et bouillons, les pizzas, les quiches et les pâtisseries salées, la pâtisserie et les gâteaux, les sandwiches et les viennoiseries sont par ordre décroissant les principaux vecteurs de sel (16).

- **Consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène**

D'après la directive européenne 2002/46/CE, les compléments alimentaires sont « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ».

Ils sont constitués d'un ou de plusieurs composés parmi lesquels peuvent figurer les vitamines, minéraux, extraits de végétaux, acides aminés ou acides gras.

Le bêta-carotène est un pigment de la famille des caroténoïdes, précurseur de la vitamine A.

En France, d'après l'arrêté du 6 mai 2006, la quantité de bêta-carotène apportée par les compléments alimentaires ne doit pas dépasser 800 µg d'équivalent rétinol par jour, c'est-à-dire 4,8 mg/jour de bêta-carotène (si l'on considère un facteur de conversion 1/6 pour le passage du rétinol alimentaire en vitamine A).

D'après l'enquête représentative de la population française INCA2 de 2006, près de 20 % des adultes français consomment au moins un complément alimentaire au cours de l'année précédente et un peu plus de 11 % au cours des sept jours de l'étude (16). Les femmes sont deux fois plus nombreuses que les hommes à consommer des compléments alimentaires. La consommation augmente avec le niveau d'éducation et ce plus nettement chez les femmes.

Dans une étude publiée en 2013 sur près de 80 000 adultes français participant à la cohorte Nutrinet-Santé (75 % de femmes), 1,7 % consomment des compléments alimentaires à base de bêta-carotène. Cette proportion n'est pas plus faible chez les fumeurs (par rapport aux non-fumeurs ou ex-fumeurs) (21). Cette étude, non représentative de la population française car basée sur une cohorte de volontaires, est la seule à présenter des données récentes spécifiques sur la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène.

## **b) Exposition aux principaux facteurs réduisant le risque de cancers en France**

### **• Activité physique**

L'activité physique se définit par tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense énergétique supérieure à celle de la dépense de repos. L'activité physique au sens large inclut tous les mouvements effectués dans la vie quotidienne et ne se réduit pas à la seule pratique sportive, qu'elle soit de loisirs ou de compétition. Elle intègre également l'activité physique pratiquée dans le cadre de la vie professionnelle, de la vie courante (activités ménagères, jardinage...) ou des transports (16) (22).

L'activité physique est en général exprimée par son intensité en unité d'équivalent métabolique (MET), sachant qu'1 MET correspond à la dépense énergétique d'un individu au repos, assis (estimée à environ 1 kcal par kg de poids corporel par heure). Ainsi, différentes intensités d'activité physique sont définies (23) :

- Très faible intensité : 1 à 1,5 MET ;
- Faible intensité : 1,6 à moins de 3 MET ;
- Intensité modérée : 3 à moins de 6 MET ;
- Intensité forte (ou soutenue) : 6 MET et plus

Le niveau d'activité physique (bas, modéré, élevé) fait référence à la dépense énergétique totale d'une personne au cours d'une certaine période, déterminée par la combinaison de l'intensité, de la durée et de la fréquence des différents types d'activité physique pratiqués. La dépense énergétique totale est fréquemment exprimée en MET-heure/semaine.

La sédentarité, caractérisée par des activités d'intensité proche de la dépense énergétique de repos, c'est-à-dire d'intensité très faible (de 1 à 1,5 MET), est de plus en plus étudiée. La sédentarité est différente de l'inactivité physique qui représente le manque d'activité physique d'intensité au moins modérée ( $\geq 3$  MET). Les études montrent que la sédentarité et l'inactivité physique joueraient un rôle indépendant sur la santé.

Selon les enquêtes déclaratives réalisées en population générale en France depuis 2005 (15), entre six et huit adultes sur 10 pratiquent un niveau d'activité physique équivalent aux recommandations internationales pour le maintien de la santé, à savoir au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée par jour cinq jours par semaine. Cette proportion varie peu selon le sexe. En revanche, seuls entre trois et cinq adultes sur 10 ont un niveau élevé d'activité physique. Ce niveau est atteint par un plus grand nombre d'hommes que de femmes et d'individus ayant des professions « manuelles » (agriculteurs et ouvriers). La pratique d'une

activité physique d'intensité élevée diminue en général avec l'âge chez les hommes tandis qu'elle est stable chez les femmes (15).

Concernant les activités sédentaires, les femmes passaient en moyenne en 2006 autant de temps devant la télévision que les hommes (environ 2 heures et 30 minutes par jour), mais moins devant un écran d'ordinateur dans le cadre des loisirs (49 min/jour contre 72 min/jour chez les hommes). La durée passée devant la télévision augmente avec l'âge dans les deux sexes contrairement au temps passé devant l'ordinateur qui diminue avec l'âge (16).

En France, la recommandation d'activité physique pour le maintien de la santé, diffusée dans le cadre du Programme national nutrition santé depuis 2001 (18), est de pratiquer l'équivalent d'au moins 30 minutes par jour (soit 210 min/semaine) d'activité physique d'intensité modérée, c'est-à-dire d'intensité au moins équivalente à celle de la marche rapide. Ce niveau minimum d'activité physique correspond à une dépense énergétique totale de 10,5 MET-heure/semaine.

Les recommandations internationales de l'Organisation mondiale de la santé (22) sont d'effectuer au minimum 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée au moins cinq jours par semaine (soit 150 min/semaine), ce qui correspond à une dépense énergétique totale minimale de 7,5 MET-heure/semaine, ou au moins 75 minutes d'activité physique d'intensité soutenue ou une combinaison équivalente d'activités d'intensité modérée et soutenue. Les activités peuvent être séquencées en périodes d'au moins 10 minutes. Il est également recommandé de pratiquer des activités de renforcement musculaire au moins deux fois par semaine, en plus des activités d'endurance.

- **Consommation de fruits et légumes**

Les fruits et légumes regroupent les fruits et les légumes frais, surgelés, en conserve, crus et cuits. Les fruits n'incluent pas les noix, les graines et les fruits secs. Les légumes n'incluent pas les pommes de terre ni les légumes secs.

En France, la consommation de fruits et légumes (potages et compotes inclus) des adultes est en moyenne de 373 g/jour (16). Près de 60 % des adultes consomment moins de 5 portions de fruits et légumes par jour, ce qui est la recommandation nationale et internationale, soit environ 400 g/jour (la taille moyenne d'une portion de fruits et légumes étant de 80 g/jour). Un tiers des adultes sont des « petits consommateurs » : ils consomment moins de 3,5 portions par jour de fruits et légumes (280 g/jour) (15).

Si ces fréquences diffèrent relativement peu selon le sexe, elles varient très fortement selon l'âge (la consommation de fruits et légumes augmentant avec l'âge) ou selon la catégorie socioprofessionnelle (les retraités, les cadres et les agriculteurs en consommant plus que les inactifs, les ouvriers ou les artisans/commerçants) (15).

D'après les données individuelles de consommation disponibles, la faible consommation de fruits et légumes semble diminuer (en particulier celle des fruits) depuis le début des années 2000 excepté chez les jeunes adultes (18-24 ans) (15) ; des données récentes pourront confirmer ou non cette tendance.

Par ailleurs, chez les adultes en situation de précarité, d'après l'étude ABENA, la proportion des petits consommateurs atteint près de 84 % (24).

- **Consommation de fibres alimentaires**

Les fibres alimentaires regroupent des polymères glucidiques (degré de polymérisation supérieur ou égal à 3) d'origine végétale, associés ou non dans la plante, à de la lignine ou à d'autres constituants non glucidiques (polyphénols, cires, saponines, cutine, phytates, phytostérols...) et des polymères glucidiques transformés (physiquement, enzymatiquement ou chimiquement) ou synthétiques. En outre, les fibres alimentaires ne sont ni digérées, ni absorbées dans l'intestin grêle.

Elles présentent au moins une des propriétés suivantes :

- Augmentation de la production des selles ;
- Stimulation de la fermentation colique ;
- Diminution de la cholestérolémie à jeun ;
- Diminution de la glycémie et/ou de l'insulinémie post-prandiale(s) (après le repas).

La moyenne de consommation de fibres de la population adulte en France est de 17,5 g/jour (19,2 g chez les hommes et 16 g chez les femmes) (16) (25). Seuls 19,3 % des hommes et 8,3 % des femmes atteignent le seuil de 25 g/jour (minimum recommandé).

En dehors des différences entre hommes et femmes, les apports en fibres augmentent avec l'âge et le niveau d'éducation. Les aliments qui contribuent le plus à l'apport en fibres dans l'alimentation des Français sont le pain, les légumes et les fruits. Les légumes secs et les aliments complets (pain complet, pâtes complètes, riz complets...), bien que riches en fibres, sont assez peu consommés par les Français (16).

- **Consommation de produits laitiers**

Tels que définis par le PNNS, les produits laitiers regroupent le lait et les boissons à base de lait, les yaourts, les petits suisses, les fromages blancs et les fromages (frais, affinés...).

En 2006 en France, les adultes ont consommé environ 200 g/jour de produits laitiers (lait, ultra frais laitier et fromage) (16) (25).

La consommation en produits laitiers correspond au repère du PNNS (« 3 par jour » chez les adultes) pour 29 % des adultes (31,1 % chez les hommes et 27,0 % chez les femmes). Un quart des hommes ont tendance à en consommer plus (les femmes : 16,6 %), tandis que les femmes sont plus nombreuses en proportion (56 %) à avoir une consommation inférieure au repère du PNNS, que les hommes (44 %). La fréquence de consommation en produits laitiers en adéquation avec le repère du PNNS augmente avec l'âge chez les adultes (19).

La consommation de fromage ou de lait n'est pas influencée par le statut social. En revanche, la consommation des ultra frais laitiers (yaourts, fromage blanc...) est plus élevée chez les personnes ayant un revenu plus élevé (26).

- **Allaitement**

En 2012, plus des deux tiers des nourrissons (69 %) en France reçoivent du lait maternel à la maternité (60 % de façon exclusive et 9 % en association avec des formules lactées). Dès l'âge de un mois, ils ne sont plus que la moitié (54 %) à être allaités et seulement 35 % de façon exclusive (27). À trois mois, 39 % des enfants sont encore allaités (10 % de façon exclusive), à six mois, 25 % et à un an, seuls 9 % le sont toujours (27).

Le pourcentage de mères qui allaitent augmente notamment avec l'âge, un niveau d'études supérieur au baccalauréat, le fait d'être née à l'étranger ou de savoir que son conjoint a une perception positive de la femme qui allaite (27).

#### **4) Etudes nécessaires pour établir des niveaux de preuve et des recommandations nutritionnelles**

Jusqu'à présent, de nombreuses études scientifiques ont eu pour but d'identifier puis de préciser le rôle de certains facteurs nutritionnels susceptibles d'intervenir en tant que facteurs de risque ou, au contraire, de protection dans le développement des cancers. Mais, plus les relations entre facteurs alimentaires et cancers sont examinées, plus apparaît leur complexité :

- A l'échelle du constituant alimentaire : biodisponibilité, transformation par les cellules de l'organisme et les bactéries intestinales, effet spécifique sur diverses voies métaboliques, cellulaires et génomiques.
- A l'échelle de l'aliment : synergies ou antagonismes entre les constituants.
- A l'échelle des profils alimentaires : équilibre des macro et micro-nutriments, rythme et origine des apports.

- A l'échelle du comportement et de l'hygiène de vie : habitudes alimentaires, activité physique, tabagisme, alcoolisme.

A tous ces niveaux, subsistent de nombreuses imprécisions ou interrogations.

Plusieurs approches (épidémiologiques, mécanistiques) sont utilisées pour étudier les relations entre les facteurs nutritionnels et les cancers. Cependant, une seule étude, quelle qu'en soit la méthodologie, ne suffit pas à établir l'existence d'une relation causale entre un facteur nutritionnel et le risque de cancer. Seule l'approche portfolio consistant à combiner l'ensemble des résultats obtenus par ces différentes approches permet, lorsqu'ils sont nombreux, cohérents et font l'objet d'un consensus international, de définir un niveau de preuve et dans certains cas d'établir des recommandations nutritionnelles.

### **a) Approches épidémiologiques**

Les approches épidémiologiques consistent à étudier chez l'Homme l'association entre la nutrition et le risque de cancer. Les études reposent sur l'observation de populations et de leurs expositions aux facteurs alimentaires, ou sur une intervention nutritionnelle.

- **Études d'observation**

Il existe plusieurs types d'études d'observation qui présentent tous des avantages et des limites.

- **Les études écologiques**

Les études écologiques analysent la corrélation entre la fréquence d'un cancer dans diverses populations et les apports alimentaires de ces populations. Ces études permettent seulement de suggérer l'existence d'une relation entre le facteur nutritionnel étudié et le risque de cancer. Les populations comparées, souvent définies sur une base géographique, diffèrent a priori sur bien d'autres facteurs que le facteur nutritionnel étudié.

- **Les études cas-témoins**

Les études cas-témoins comparent l'exposition nutritionnelle d'individus présentant un cancer (cas) et celle d'individus qui en sont exempts (témoins), issus d'une même population. Ces études permettent d'estimer l'association entre le facteur nutritionnel étudié et le risque de cancer. La mesure de l'exposition nutritionnelle par questionnaire est rétrospective, ce qui peut être source d'erreurs de mémoire.

- **Les études de cohorte**

Les études de cohorte (études prospectives) mesurent pendant plusieurs années dans une population donnée l'exposition à un facteur alimentaire avant l'apparition d'un cancer. Elles

visent à montrer l'existence d'une séquence chronologique entre l'exposition et la survenue de la maladie. Cependant, l'ensemble des facteurs pouvant intervenir dans la relation nutrition et cancer ne pouvant être contrôlés, la mise en évidence d'une association ne permet pas de conclure de façon formelle à une relation causale. De plus un biais peut être lié aux caractéristiques de la cohorte et limiter la généralisation des résultats à la population générale. Enfin, la cancérogenèse étant un processus qui, chez l'Homme, se déroule généralement sur le long terme (jusqu'à plusieurs dizaines d'années), la durée d'observation est un paramètre déterminant à prendre en compte.

- **Études d'intervention**

L'intervention nutritionnelle permet d'assigner une consommation contrôlée d'un facteur nutritionnel pressenti comme protecteur à la population étudiée pour en mesurer l'impact (pour des raisons éthiques, cela n'est pas réalisable pour des facteurs présumés à risque). La distribution des individus dans les différents groupes (groupe d'intervention ou groupe témoin) doit être aléatoire (randomisée) afin de réduire l'importance de facteurs de confusion (ex : âge, sexe, statut tabagique...), on parle alors d'essais contrôlés randomisés. Ces essais sont réalisés autant que possible en « double aveugle », c'est-à-dire que ni le volontaire ni l'expérimentateur ne connaissent cette distribution. Cette approche méthodologique est essentielle dans l'obtention de la preuve d'une relation causale entre le facteur nutritionnel étudié et le risque de cancer. Cependant, à moins d'utiliser des suppléments alimentaires, il est difficile d'intervenir sur l'alimentation sans que les participants en aient conscience. Par ailleurs, dans la mesure où un cancer peut mettre jusqu'à plusieurs dizaines d'années à se développer, il est difficile de déterminer si une étude a porté sur une durée suffisante.

- **Méta-analyses et analyses poolées**

Les méta-analyses consistent à évaluer la relation entre un facteur nutritionnel et le risque de cancer en combinant des résultats de plusieurs études du même type en les pondérant en fonction des caractéristiques de chaque étude (nombre de cancers...). Afin de s'assurer de la validité des résultats, il est important de vérifier la validité des études qu'elle combine et l'absence d'hétérogénéité significative entre elles. L'hétérogénéité peut provenir des populations étudiées (ethnies, modes de vie, états sanitaires), de la méthode (traitement des abandons, temps d'observation, mesure de l'exposition...), du niveau de supplémentation (dans le cas de la combinaison d'essais contrôlés randomisés) etc. Il est parfois possible de ré-analyser de manière globale les données individuelles de plusieurs études indépendantes, comme s'il

s'agissait d'une seule grosse étude, on parle alors d'analyses poolées. Finalement, la combinaison de plusieurs études par méta-analyse ou analyse poolée synthétise un grand nombre d'informations et augmente la puissance statistique. Cette approche est utile pour juger la relation entre un facteur nutritionnel et le risque de cancer notamment quand il n'est pas possible de conduire des essais d'interventions.

## **b) Approches mécanistiques**

Les approches mécanistiques consistent à étudier *in vitro* dans des modèles cellulaires et *in vivo* dans des modèles animaux, les mécanismes biologiques plausibles impliqués dans la relation entre un facteur nutritionnel et le processus de cancérogenèse.

### **• Les études *in vitro* dans des modèles cellulaires**

Ces études ont pour objectif d'approfondir les mécanismes d'action d'un facteur sur le processus de cancérogenèse dans des cellules humaines (cultures primaires, lignées tumorales), ou dans des cellules animales. Ces approches permettent d'étudier plus finement les différentes étapes de la transformation d'une cellule normale en une cellule tumorale, les facteurs de signalisation impliqués, notamment dans la régulation du cycle de vie de la cellule, ainsi que sa capacité d'invasion. L'étude des facteurs nutritionnels ou de leurs métabolites dans ces systèmes peut apporter une information précise sur la ou les cibles potentielles sur lesquelles ces facteurs agissent. Cependant, dans les modèles *in vitro*, on ne prend pas en compte, par définition, la totalité des paramètres physiologiques, biochimiques, hormonaux qui agissent, directement ou indirectement, sur le processus de cancérogenèse, ce qui limite la transposition du résultat à l'échelle d'un organisme. Par ailleurs, la dose d'exposition, souvent élevée, pourrait refléter des actions pharmacologiques plutôt que nutritionnelles.

### **• Les études *in vivo* dans des modèles animaux**

Dans ces modèles, les mécanismes d'action d'un facteur sur le processus de cancérogenèse sont étudiés à l'échelle d'un organisme entier. Cette approche apporte des arguments supplémentaires sur des possibles interactions entre constituants alimentaires (synergies ou antagonismes). Les études chez l'animal permettent d'utiliser des populations définies (génotype, facteurs d'environnement...) et contrôlées. On dispose actuellement de modèles animaux développant des tumeurs spontanément ou à la suite d'une modification génétique, et d'animaux chez lesquels on induit l'apparition des tumeurs par irradiation, par des virus ou chimiquement. Les tumeurs d'origine humaine peuvent être également greffées ou injectées.

Cependant, la transposition des informations obtenues à l'Homme nécessite un regard critique, car l'anatomie, la biochimie, la physiologie ou le régime contrôlé sont parfois très différents. De plus, les niveaux d'exposition utilisés, rapportés au poids de l'animal, sont souvent disproportionnés par rapport aux expositions observées chez l'Homme.

### **c) Approche portfolio**

L'approche portfolio (ou portefeuille) consiste à combiner l'ensemble des résultats obtenus par les différentes approches (épidémiologiques, mécanistiques). Seules les expertises scientifiques collectives respectant une méthodologie rigoureuse et évaluant l'ensemble des résultats disponibles par cette approche sont reconnues comme permettant d'établir la relation entre un facteur nutritionnel et le risque de cancer et, le cas échéant, d'élaborer des recommandations. L'expertise collective est l'évaluation réalisée par un groupe d'experts de différentes disciplines, utilisant des critères de sélection clairement établis justifiant dans un premier temps l'élimination de certaines études. Les résultats quantitatifs des études retenues sont ensuite présentés sous forme de tableaux synoptiques. La relecture commune par les experts de ces tableaux, basée sur certains critères de jugement, leur discussion et leur synthèse permet de qualifier le niveau de preuve de la relation. Enfin, les relations de niveau de preuve élevé (convaincant et probable) donnent lieu à des recommandations.

Le qualificatif « limité mais évocateur » a été attribué à un niveau de preuve inférieur, insuffisant pour conclure et soutenir des recommandations de santé publique.

Cette méthodologie a été utilisée pour les travaux d'expertise collective récents conduisant à l'élaboration de recommandations ou l'identification d'objectifs prioritaires pour la prévention nutritionnelle des cancers

## **5) Conclusions des expertises scientifiques collectives s'appliquant à la population française**

Dans le domaine de la relation entre la nutrition et le risque de cancer, des organisations réalisent régulièrement des expertises scientifiques collectives respectant une méthodologie rigoureuse : au niveau international, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), et le World Cancer Research Fund (WCRF) associé à l'American Institute for Cancer Research (AICR) ; en France, l'Institut National du Cancer (INCa) et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

Après avoir résumé les missions de ces organisations et les méthodes utilisées dans leurs expertises, nous présenterons les conclusions s'appliquant à la population française.

### **a) L'expertise du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)**

- **Le CIRC et ses missions**

Le CIRC (en anglais *International Agency for Research on Cancer* ou *IARC*) fait partie de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Sa mission consiste à coordonner et à mener des recherches sur les causes du cancer chez l'homme et sur les mécanismes de la cancérogenèse, ainsi qu'à élaborer des stratégies scientifiques de lutte contre le cancer. Le CIRC participe à des recherches épidémiologiques et expérimentales, et assure la diffusion de l'information scientifique.

- **Les monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'Homme**

Depuis le début des années 1970, le CIRC évalue divers agents suspectés d'être cancérogènes pour l'Homme, dans le cadre d'expositions professionnelles, environnementales ou comportementales. Les agents à évaluer ou réévaluer sont choisis en fonction de la liste des priorités établie par un comité consultatif. Les résultats des évaluations sont publiés sous forme de monographies. Les groupes d'experts internationaux réunis par l'IARC suivent une méthodologie rigoureuse (évaluation des données d'exposition, études des cancers chez l'Homme, cancérogenèse chez l'animal, mécanismes) qui est décrite dans le préambule aux monographies (28). Conformément à cette méthodologie, les agents suspectés sont classés en 4 groupes, selon leur degré de risque de cancérogénicité pour l'Homme :

- Cancérogène pour l'Homme (groupe 1),
- Probablement cancérogène pour l'Homme (groupe 2A),
- Possiblement cancérogène pour l'Homme (groupe 2B),
- Inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme (groupe 3),
- Probablement non cancérogène pour l'Homme (groupe 4).

Peu de facteurs ont été examinés dans le cadre d'une exposition alimentaire. Ont été qualifiés de :

- Cancérogènes (groupe 1) : les aflatoxines (toxines produites par des moisissures sur diverses denrées alimentaires (29) (30), l'arsenic (contaminant de l'eau de

boisson) (31), les boissons alcoolisées (32), l'éthanol (32) et l'acétaldéhyde (32) contenus dans les boissons alcoolisées, *Helicobacter pylori* (bactérie transmise par l'eau ou les aliments souillés) (33), le poisson salé (façon chinoise) (32), et les viandes transformées (charcuteries) (34).

- probablement cancérigènes (groupe 2A) : l'amino-méthylimidazo-quinoline (IQ, composé formé lors d'une cuisson à haute température et prolongée) (35), les nitrates (issus de l'activité agricole) et nitrites (agent de conservation en salaison) ingérés (36), et les viandes rouges (34).

- **Les IARC Handbooks of cancer prevention**

Depuis 1997, le CIRC évalue également des facteurs et des interventions qui pourraient réduire l'incidence des cancers ou la mortalité par cancer. Ces évaluations sont publiées dans la collection *IARC Handbooks of cancer prevention*. A la fin de chaque ouvrage sont décrits les critères de choix des facteurs ou des interventions, ainsi que la méthodologie suivie par les groupes d'experts internationaux réunis par l'IARC (définition des caractéristiques, tendances et analyses de la prévalence, effets métaboliques attendus, effets préventifs à l'égard des cancers d'après les études chez l'Homme, sur modèles expérimentaux et mécanistiques, et effets bénéfiques ou préjudiciables à l'égard d'autres pathologies). Cette méthode permet aux experts de conclure d'abord sur le niveau de preuve de l'activité préventive à l'égard du cancer chez l'Homme et l'animal : suffisant, limité, inadéquat, ou suggérant une absence d'activité préventive.

La conclusion générale repose sur l'ensemble des données considérées, englobant l'évaluation de l'activité préventive à l'égard du cancer et celle des effets bénéfiques ou préjudiciables à l'égard des autres pathologies.

Parmi ces facteurs quelques facteurs nutritionnels ont été évalués : les caroténoïdes (pigments végétaux) en 1998 (37), la vitamine A (38) et les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) (39) en 1999, le contrôle du poids et l'activité physique en 2002 (40), les fruits et légumes en 2003 (41) et les crucifères (famille de plantes à laquelle appartiennent les choux, radis, navets...) en 2004 (42).

- **Les IARC Working Group Reports**

Depuis 2006, le CIRC publie dans la collection *IARC Working Group Reports* (livres verts) les rapports de groupes de travail constitués dans le but d'analyser l'ensemble des données

scientifiques disponibles sur les sujets choisis afin d'établir un état des connaissances et d'émettre des recommandations à destination des acteurs du système de santé.

Parmi les sujets choisis, deux sont liés à la thématique nutrition et cancer : l'évaluation du nombre de cas de cancer et de décès en France qui peuvent être attribués à des facteurs de risque non-génétiques dont la consommation de boissons alcoolisées, le surpoids et l'obésité et l'inactivité physique (43), et l'évaluation du lien de causalité entre le statut en vitamine D et le risque de cancer (44).

## **b) L'expertise collective du World Cancer Research Fund (WCRF) associé à l'American Institute for Cancer Research (AICR)**

- **Le réseau mondial du WCRF et ses missions**

Créé en 1982, le réseau mondial du WCRF est une organisation internationale dédiée à la prévention nutritionnelle des cancers dans le monde entier. Les organisations membres sont des entités juridiques autonomes financées par les dons du public et indépendantes des pouvoirs publics. Elles établissent leurs propres projets, et travaillent en collaboration avec le siège stratégique du réseau, le WCRF International, afin d'assurer une cohérence globale.

Elles sont localisées aux États-Unis, en Angleterre, aux Pays Bas, et à Hong-Kong.

Le réseau mondial du WCRF s'est fixé trois missions :

- Financer la recherche sur le lien entre l'alimentation, l'activité physique, le maintien du poids et le risque de cancer,
- Interpréter l'ensemble de la littérature scientifique dans ce domaine,
- Informer les individus sur les choix à faire pour réduire leur risque de développer un cancer.

- **Les rapports du WCRF/AICR sur l'évaluation des relations entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancer**

Le *World Cancer Research Fund (WCRF)* et l'*American Institute for Cancer Research (AICR)* évaluent les relations entre les facteurs nutritionnels au sens large (alimentation, statut nutritionnel, boissons alcoolisées, activité physique) et le risque de cancer, qu'il s'agisse de facteurs de risque ou de facteurs protecteurs.

Un premier rapport WCRF/AICR a été produit en 1997. Ce rapport a ensuite été actualisé à l'issue d'une nouvelle expertise collective internationale, qui a duré 6 ans et impliqué plus de 200 scientifiques. Le second rapport publié en novembre 2007, s'intitule « Alimentation,

Nutrition, Activité physique et prévention du cancer : une perspective mondiale » (45). Ce document de référence fait donc le point de l'ensemble des connaissances dans le domaine nutrition et cancer.

La méthodologie utilisée repose sur la revue systématique de la totalité des articles scientifiques publiés jusqu'en 2006 et les centaines de méta-analyses réalisées par 9 centres internationaux à partir de 7000 articles scientifiques éligibles. Toutes ces revues et méta-analyses ont été soumises à une évaluation indépendante par un panel de 21 experts.

Le WCRF/AICR a évalué le niveau de preuve des relations entre facteurs nutritionnels et cancers en prenant en compte différents critères : le type d'études épidémiologiques, la quantité, la qualité et la nature des données, la plausibilité biologique, etc. Selon les cas, le niveau de preuve est qualifié de « convaincant », « probable », « limité » ou « effet substantiel sur le risque peu probable ».

Seules les relations bénéficiant d'un niveau de preuve convaincant ou probable ont donné lieu à des recommandations adressées à l'ensemble de la population mondiale.

Ces recommandations concernent la corpulence, l'activité physique, les aliments favorisant la prise de poids, les aliments d'origine végétale, les aliments d'origine animale, les boissons alcoolisées, la conservation-transformation-préparation des aliments, les compléments alimentaires, l'allaitement et l'alimentation des personnes ayant eu un cancer.

Depuis, l'actualisation du second rapport d'experts est effectuée en continu (*Continuous Update Project* ou *CUP*) par le WCRF et l'AICR en collaboration avec l'Imperial College (Londres). Le processus aborde de manière séquentielle toutes les localisations de cancer. Il repose sur une base de données centrale alimentée par la collecte permanente des données scientifiques disponibles. Son objectif est de permettre à l'équipe de l'Imperial College (si possible en lien avec les centres de revues systématiques internationaux constitués pour le rapport de 2007) de procéder, par localisation de cancer, à la revue systématique de la littérature et la réalisation des méta-analyses. La revue systématique et les méta-analyses sont ensuite soumises à l'évaluation du panel d'experts réuni pour ce projet, qui procède à l'actualisation des niveaux de preuve des connaissances sur les relations entre facteurs nutritionnels et le risque de cancer pour la localisation considérée. Cette actualisation a porté successivement sur les localisations de cancer suivantes : sein (2010), côlon-rectum (2011) (46), pancréas (2012) (47), endomètre (2013) (48), ovaire et prostate (2014) (49) (50), foie, vésicule biliaire et rein (2015) (51). L'achèvement de l'actualisation des niveaux de preuve pour toutes les localisations et la réévaluation des recommandations pour la prévention du cancer sont prévus en 2017.

- **Le rapport de santé publique : « Politiques et actions pour la prévention du cancer »**

Ce rapport publié en février 2009 (8) accompagne le second rapport du WCRF/AICR. Il a pour objectif de donner des recommandations pour la mise en œuvre de politiques et d'actions de santé publique visant à réduire l'incidence du cancer dans le monde. Ces recommandations sont destinées à l'ensemble des acteurs de la société : organismes multinationaux, organismes de la société civile, gouvernements, industries, médias, établissements scolaires, lieux de travail et institutions, professionnels de santé et autres professions, et individus.

La méthodologie utilisée repose sur la revue systématique par deux équipes de scientifiques de la totalité des preuves concernant l'influence des changements de politiques et de nouvelles mesures sur les comportements qui affectent le risque de cancer. Cet état des connaissances a ensuite été évalué par un panel de 23 experts internationaux. Ce dernier a élaboré 48 recommandations pour les 9 groupes d'acteurs de la société, prenant en compte le niveau de preuve et l'impact potentiel des mesures recommandées.

Ce rapport fournit également pour des pays développés ou en voie de développement, une estimation de la proportion des cas de cancers qui pourrait être évitée en intervenant sur les facteurs nutritionnels (alimentation, boissons alcoolisées, activité physique, contrôle du poids). Ces estimations sont mises à jour durant le processus d'actualisation en continu du second rapport (9).

### **c) Le code européen contre le cancer (CIRC – UE)**

Le 4ème Code européen contre le cancer a été publié en octobre 2014 (52) (les éditions précédentes en 2003, 1994 et 1987). Il est le fruit d'un projet coordonné par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et co-financé par l'Union Européenne (UE). Il a pour objectif de sensibiliser les citoyens et les pouvoirs publics européens au rôle essentiel de la prévention dans la lutte contre le cancer.

Il est constitué de 12 recommandations pour réduire le risque de cancer en Europe, traduites dans les 22 langues officielles de l'UE. Elles consistent à :

- Éviter ou réduire l'exposition aux facteurs de risque (tabac, alcool, soleil, substances cancérigènes au travail, radon, traitements hormonaux substitutifs de la ménopause),
- Adopter des modes de vies favorables à la santé (alimentation saine, maintien d'un poids de forme, être physiquement actif, allaiter son enfant),
- Participer aux programmes organisés de dépistage du cancer du côlon-rectum, du sein et du col de l'utérus,

- Participer aux programmes de vaccination contre l'hépatite B ou le virus du papillome humain.

Plus de 180 questions-réponses (disponibles uniquement en anglais pour le moment) accompagnent ces recommandations en fournissant des conseils pratiques pour les suivre au mieux, et des messages pour des populations cibles spécifiques.

La méthodologie utilisée repose sur l'analyse des rapports scientifiques de référence. Lorsque ces rapports n'étaient pas assez récents, une actualisation a été réalisée grâce à une revue systématique des publications scientifiques.

Six groupes de travail thématiques constitués d'experts indépendants ont recueilli et analysé ces données avec le soutien d'un groupe de recherche documentaire et d'un groupe de travail dédié à la communication. Leurs propositions ont été validées avec un comité scientifique constitué d'experts issus des principales institutions européennes de santé. Les publications scientifiques issues de ce travail ont été publiées en 2015.

Pour proposer des recommandations, les niveaux de preuve associés aux facteurs de risque et aux comportements favorables à la santé (établis dans les documents de référence ou réévalués par les groupes de travail) devaient correspondre à un classement dans le groupe 1 (cancérogène pour l'homme) dans les monographies du CIRC ou à un niveau de preuve convaincant ou probable dans les rapports du WCRF/AICR.

#### **d) Les expertises collectives réalisées en France par l'Institut National du Cancer (INCa) et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)**

- **L'INCa, l'Anses et leurs missions**

L'Institut National du Cancer (INCa), créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer en France. Il est placé sous la tutelle des ministères chargés de la Santé et de la Recherche. Son programme de travail s'inscrit dans les axes du Plan cancer. L'Institut participe au comité de pilotage en charge de la mise en œuvre du plan et en assure le suivi. Il rassemble l'ensemble des acteurs de la lutte contre le cancer en France autour d'une double ambition : contribuer à diminuer la mortalité par cancer en France, et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'un cancer.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été créée le 1er juillet 2010 par la fusion de l'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) et l'Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et

du travail). Elle est chargée, par l'ordonnance n°2010-18 du 7 janvier 2010, de l'évaluation des risques dans le domaine de l'alimentation, de l'environnement et du travail, en vue d'éclairer les pouvoirs publics dans leur politique sanitaire. Elle est placée sous la tutelle des ministres chargés de la Santé, de l'Agriculture, de l'Environnement, du Travail et de la Consommation.

- **La brochure NACRe/INCa/DGS 2009 « Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations »**

Cette synthèse du Programme national nutrition santé (PNNS) (53) a été coordonnée par l'INCa à la demande de la Direction Générale de la santé (DGS), avec l'appui scientifique du réseau NACRe, et en partenariat avec l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) et l'Institut de veille sanitaire (InVS).

Elle fournit des informations sur les niveaux de preuve des relations entre alimentation, activité physique et cancers. Elle a permis l'adaptation au contexte français des recommandations du second rapport du WCRF en prenant en compte les données françaises concernant l'exposition et les fractions des cancers et des décès par cancers attribuables aux différents facteurs nutritionnels.

Cet état des connaissances adapté au contexte Français vise à permettre aux professionnels de santé d'encourager certains comportements ou styles de vie et certaines habitudes alimentaires favorables à la réduction des risques vis-à-vis des cancers, et aussi de corriger des idées non fondées.

- **Le rapport Anses 2011 « Nutrition et cancer. Légitimité de recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention des cancers »**

Ce rapport (54) est le fruit d'une expertise collective réalisée par le groupe de travail Nutrition et cancer dans le cadre d'une autosaisine de l'Afssa (intégrée depuis au sein de l'Anses). Cette expertise a bénéficié de la participation de scientifiques du réseau NACRe en tant que membres du groupe de travail ou relecteurs.

Il présente la complexité de l'intervention des facteurs nutritionnels sur la cancérogenèse, la nécessité d'évaluer l'ensemble des données issues de différentes méthodologies par une démarche d'expertise collective. Il examine également la pertinence pour la population française des facteurs nutritionnels pour lesquels un niveau de preuve convaincant ou probable a été établi par le WCRF et l'AICR en 2007, et analyse la légitimité de la prévention nutritionnelle des cancers dans la politique globale de santé publique puis émet des recommandations pour la prévention et la recherche.

- **Le rapport INCa 2015 « Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données »**

Cette expertise collective (10) coordonnée par l'INCa a été réalisée par un groupe de travail constitué d'experts dans le champ de la nutrition et du cancer, issus du réseau NACRe. Il a été suivi par un comité de pilotage intégrant des représentants de la DGS, l'Anses, l'INPES et l'InVS.

Son objectif est de faire un état des connaissances actualisé des relations entre différents facteurs nutritionnels considérés comme pertinents dans le contexte français et le risque de cancer. L'état des connaissances est actualisé à partir des données WCRF/AICR les plus récentes (rapport de 2007 ou actualisations par localisation de cancer) et des nouvelles études (méta-analyses, analyses poolées et essais d'intervention) publiées sur la période 2006-2014.

#### **e) Les conclusions des évaluations des facteurs nutritionnels s'appliquant à la population française**

Les expertises scientifiques collectives internationales réalisées jusqu'à présent ont abordé différents facteurs nutritionnels. Pour certains facteurs, plusieurs évaluations successives ont été réalisées, et l'obtention de nouvelles données a, dans certains cas, fait évoluer le niveau de preuve au cours du temps.

Quelques facteurs nutritionnels ont été évalués à la fois par le CIRC et le WCRF/AICR. Un seul parmi eux, évalué à plusieurs reprises, correspond à une exposition en France importante. Il s'agit des boissons alcoolisées, classées cancérogènes pour l'Homme (groupe 1) par le CIRC depuis 1988 et reconnues comme facteur augmentant le risque de plusieurs cancers avec un niveau de preuve convaincant par le WCRF/AICR depuis 1997.

Les dernières évaluations réalisées par le WCRF/AICR (rapport de 2007 et actualisations par localisation de cancer), outre le fait qu'elles aient mis en jeu une méthodologie rigoureuse, présentent l'avantage d'avoir examiné de très nombreux facteurs nutritionnels et de comparer leurs effets sur différentes localisations de cancer. Elles offrent ainsi une vision globale du domaine nutrition et cancer et constituent actuellement pour ce domaine les rapports de référence à l'échelle internationale.

Les expertises collectives réalisées en France depuis 2009, notamment le rapport INCa 2015 qui a actualisé récemment l'état des connaissances sur les relations nutrition et cancer, mettent l'accent sur les facteurs nutritionnels pertinents pour la population française pour lesquels des niveaux de preuve convaincants ou probables ont été établis. Ces facteurs, actuellement au

nombre de 10 (10) permettent d'identifier les objectifs prioritaires pour la prévention nutritionnelle des cancers.

Les recommandations du 4<sup>ème</sup> code européen contre le cancer (52) relatives à la nutrition, destinées à la population européenne dans son ensemble, sont cohérentes avec les conclusions du rapport INCa 2015 et confirment l'importance des objectifs identifiés comme prioritaires pour la prévention nutritionnelle des cancers en France.

## Chapitre 2 : Impacts de l'hygiène de vie sur la survenue de cancer

### 1) Aliments ou comportements alimentaires augmentant le risque de cancer

La consommation de boissons alcoolisées est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers (cancer de la bouche, cancer du pharynx et cancer du larynx, cancer de l'œsophage, cancer du côlon-rectum, cancer du sein et cancer du foie, de 9 à 168 % par verre consommé par jour, selon les localisations. La brochure de l'Inca précise que "ce risque augmente avec la quantité globale d'alcool absorbée et est significatif dès une consommation moyenne d'un verre par jour" (10). Cependant, le verre de vin quotidien a des vertus démontrées contre les maladies cardiovasculaires, ce qui justifiait jusqu'à présent de pouvoir consommer un verre par jour si vous êtes une femme et deux verres si vous êtes un homme, selon les recommandations du rapport WCRF/AICR publié fin 2007. Cette brochure de l'Inca instaure donc un doute, très contesté par les défenseurs du vin, sur les bénéfices de la consommation modérée d'alcool. Un doute qui devra être levé par des études spécifiques actuellement manquantes sur l'impact cancéreux d'une telle consommation.

Les viandes rouges et charcuteries : Selon l'Inca, le risque de cancer colorectal augmente de 29 % par portion par 100 g de viandes rouges consommées par jour et de 21 % par portion de 50 g de charcuteries consommées par jour. Or l'Inca précise qu'"un quart de la population en France consomme au moins 500 g de viandes rouges par semaine et plus d'un quart de la population au moins 50 g de charcuteries par jour". N'en déduisez cependant surtout pas qu'il ne faut plus du tout consommer de viande rouge ! Le WCRF recommande ainsi de limiter la consommation de viandes rouges à moins de 500 g par semaine, soit moins de 70 g par jour. Pour compléter les apports en protéines, vous pouvez alterner avec des viandes blanches, du poisson, des œufs et des légumineuses (pois cassés, haricots secs...). Il faut aussi limiter la consommation de charcuteries, en particulier celles qui sont très grasses et/ou très salées et, de façon générale, réduire la taille des portions et la fréquence des consommations.

Sel et aliments salés : leur consommation augmente de manière probable les risques de cancer de l'estomac. En France, deux tiers des hommes et un quart des femmes ont des apports en sel supérieurs à 8 g par jour. En pratique, il faut limiter la consommation de sel en réduisant la

consommation d'aliments transformés salés (charcuteries, fromages, soupes et bouillons, plats composés...) et l'ajout de sel pendant la cuisson, de façon à ne pas dépasser 6 g par jour.

Compléments alimentaires à base de bêta-carotène : chez les sujets exposés à des cancérogènes - tels que les fumeurs ou ceux exposés à l'amiante - la consommation au long cours de ces compléments à de fortes doses (20 à 30 mg par jour) augmente significativement le risque de cancer du poumon. En outre, la supplémentation en bêta-carotène est associée à un risque plus élevé de mortalité, toutes causes confondues. Les apports journaliers recommandés en bêta-carotène sont de 2,1 mg et doivent être fournis par l'alimentation. On trouve le bêta-carotène dans les carottes, le chou-vert, les épinards, les abricots...

Ajoutons à cette liste le surpoids et l'obésité. L'accroissement de la corpulence est en effet associé à une augmentation du risque de plusieurs cancers : œsophage, cancer de l'endomètre, cancer du rein, côlon-rectum, cancer du pancréas, cancer du sein (après la ménopause) et vésicule biliaire.

Nous allons maintenant voir, aliment par aliment, les études qui ont été menées et les conclusions de ces études sur l'incidence des cancers. Toutes ces données datent de 2015, et sont issues du rapport « Prévention primaire des cancers : une actualisation des données » publié par l'Institut National du Cancer (INCa) (10).

## **a) Boissons alcoolisées**

### **• Mécanismes d'action**

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'augmentation du risque de cancers associée à la consommation de boissons alcoolisées (Boffetta, 2006a ; IARC, 2012 ; Seitz, 2007).

Certains mécanismes sont communs à plusieurs localisations de cancers. Le plus important d'entre eux est la production de métabolites génotoxiques à partir de l'éthanol. L'éthanol est métabolisé en acétaldéhyde (molécule cancérogène pour l'homme), principalement par l'alcool déshydrogénase (ADH), exprimée dans le foie, mais également dans d'autres tissus, et par des bactéries présentes dans la bouche et le côlon. En cas de consommation élevée, il y a induction du cytochrome P450 2E1 hépatique qui va aussi transformer l'éthanol en acétaldéhyde avec, en plus, une production d'espèces réactives de l'oxygène (capables d'altérer l'ADN). L'acétaldéhyde est ensuite progressivement éliminé par l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH2) qui le transforme en acétate. Cependant, la concentration d'acétaldéhyde sanguine ou tissulaire peut rester élevée chez les personnes qui ont une consommation d'alcool

importante et/ou des polymorphismes génétiques défavorables pour ces trois enzymes impliquées dans le métabolisme de l'éthanol.

D'autres mécanismes semblent plus spécifiques de certaines localisations, par exemple :

- L'acétaldéhyde contenu dans les boissons alcoolisées consommées ou produit à partir de l'éthanol par les bactéries présentes localement entre directement en contact avec les muqueuses des voies aérodigestives supérieures (VADS : bouche, pharynx, larynx et œsophage) et exercerait localement son effet mutagène ;
- L'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées pourrait agir localement comme un solvant et augmenter la perméabilité des muqueuses des VADS aux cancérogènes tels que le tabac, contribuant ainsi à la synergie observée entre ces deux facteurs de risque de cancers des VADS ;
- La consommation chronique d'alcool s'accompagne d'apports réduits en folates pouvant conduire à une déficience ou carence en folates, qui pourrait elle-même agir sur la méthylation de l'ADN et favoriser le développement et la progression du cancer colorectal ;
- La consommation d'alcool augmenterait les taux d'hormones stéroïdes circulantes (œstrogènes, androgènes) et agirait sur les récepteurs hormonaux, mécanisme impliqué dans le cas du cancer du sein ;

Une consommation régulière et élevée de boissons alcoolisées favoriserait le développement de pathologies hépatiques telles que la stéatose, l'hépatite ou la cirrhose, qui sont elles-mêmes facteurs de risque de cancer du foie.

- **Boissons alcoolisées et risque de cancer de la cavité orale, du pharynx et du larynx.**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les résultats des méta-analyses réalisées dans le cadre du rapport WCRF/AICR 2007 sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer de la cavité orale, du pharynx et du larynx associé à une augmentation de la consommation de boissons alcoolisées. Un verre de boisson alcoolisée supplémentaire par semaine est associé à une augmentation significative du risque de ces cancers de 24 % (2 études de cohorte) et 3 % (25 études cas-témoins). Cette augmentation significative du risque est observée quel que soit le type de boissons alcoolisées (bière, vin, spiritueux). Le niveau de preuve global de l'augmentation de risque de cancer de la cavité orale, du pharynx et du larynx associé à la consommation de boissons alcoolisées est jugé « convaincant » (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis la publication de ce rapport, sept méta-analyses d'études d'observation (Islami, 2010) (38 études cas-témoins et 2 cohortes) ; (Turati, 2010) (16 études cas-témoins et 1 cohorte) ; (Tramacere, 2010) (29 études cas-témoins et 2 cohortes) ; (Li, 2011) (3 études cas-témoins, population chinoise) ; (Zhuo, 2012) (2 études cas-témoins) ; (Petti, 2013) (24 études cas-témoins) ; (Turati, 2013) (49 études d'observation) et trois analyses poolées (Hashibe, 2007) (15 études cas-témoins) ; (Hashibe, 2009) (17 études cas-témoins) ; (Purdue, 2009) (15 études cas-témoins) ont été conduites. L'ensemble de ces nouvelles données confirme l'augmentation de risque de cancer de la cavité orale, du pharynx et du larynx associé à la consommation de boissons alcoolisées excepté la méta-analyse de Petti (Petti, 2013).

En particulier, trois méta-analyses incluent des analyses dose-réponse (modèles non linéaires) (Islami, 2010 ; Tramacere, 2010 ; Turati, 2010) dont les résultats montrent une augmentation significative du risque de cancer de la cavité orale de 28 % (Turati, 2010), du larynx de 20 % (Islami, 2010) et du pharynx de 32 % (Turati, 2010) ou de la cavité orale et du pharynx combinés de 29 % (Tramacere, 2010), à partir d'une dose de 10-12,5 g/jour d'alcool.

Une analyse poolée de 15 études cas-témoins a étudié l'effet du type de boissons alcoolisées sur le risque de cancer de la cavité orale, du larynx et du pharynx (Purdue, 2009). Cette analyse poolée montre une augmentation significative du risque de ces cancers pour une consommation de bière (OR=1,6 pour > 0-5 verres/semaine), de liqueur (OR=1,6 pour > 0-5 verres/semaine) et de vin (OR=3,6 pour > 15 verres/semaine) comparé aux individus n'ayant jamais consommé. Deux analyses poolées et une méta-analyse ont été menées en tenant compte du statut tabagique des sujets (Hashibe, 2007 ; Hashibe, 2009 ; Petti, 2013). L'analyse poolée menée exclusivement chez les non-fumeurs issus de 15 études cas-témoins (Hashibe, 2007), met en évidence une augmentation significative du risque de cancer du pharynx à partir d'une consommation d'un à deux verres/jour (OR=1,66) et de cancer du larynx à partir d'une consommation de cinq verres/jour (OR=2,98), comparé aux non-buveurs. Aucune association n'est observée globalement pour le cancer de la cavité orale dans cette analyse poolée (Hashibe, 2007). Dans la méta-analyse de Petti, après correction sur le biais de publication, aucune association significative n'est observée pour le risque de cancer de la cavité orale chez les sujets non-fumeurs et non chiqueurs de bétel ayant déjà consommé comparé à ceux n'ayant jamais consommé de boissons alcoolisées (Petti, 2013). La deuxième analyse poolée (Hashibe, 2009), intégrant les données de 17 études cas-témoins, montre chez les non-fumeurs, une augmentation significative du risque dès trois verres/jour pour les cancers du larynx (OR=3,16) et du pharynx (OR=2,94) comparé aux non-buveurs. Chez les fumeurs, une augmentation significative du risque de cancer de la cavité orale (OR=2,72), du larynx (OR=8,33) et du pharynx (OR=2,57) est observée dès une consommation d'un à deux verres/jour comparé à l'absence de

consommation. Ainsi, une augmentation significative du risque de cancer du larynx et du pharynx est observée pour une consommation plus élevée chez les non-fumeurs que chez les fumeurs.

Une méta-analyse met en évidence une augmentation significative du risque de cancer de la cavité orale (2 études cas-témoins ; 65 cas ; OR=4,10) chez les forts consommateurs porteurs d'un variant du gène MTHFR 5 (Zhuo, 2012).

➤ **CONCLUSION**

**Ces différents résultats permettent de conclure avec un niveau de preuve « convaincant » à une augmentation du risque de cancer de la cavité orale, du larynx et du pharynx associé à la consommation de boissons alcoolisées, quel que soit le type de boissons alcoolisées.**

- **Boissons alcoolisées et risque de cancer du nasopharynx**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

La méta-analyse réalisée dans le cadre de la SLR associée au rapport WCRF/AICR 2007 incluant huit études cas-témoins est en faveur d'une augmentation du risque de cancer du nasopharynx de 1 % à la limite de la significativité pour une augmentation de la consommation d'un verre par semaine. Le niveau de preuve de l'association entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer du nasopharynx a été qualifié de « non concluant » (WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Une méta-analyse de quatre études cas-témoins a été publiée sur le lien entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer du nasopharynx ((Li, 2011) ; population chinoise)) depuis le rapport du WCRF/AICR 2007. Cette méta-analyse montre une augmentation du risque de cancer du nasopharynx de 21 % à la limite de la significativité chez les buveurs comparés aux non-buveurs.

➤ **CONCLUSION**

**Ces différents résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer du nasopharynx (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Boissons alcoolisées et risque de cancer de l'œsophage**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les résultats des méta-analyses réalisées dans le cadre du rapport WCRF/AICR 2007 sont en faveur d'une augmentation significative du risque de cancer de l'œsophage associée à une

augmentation de la consommation de boissons alcoolisées. Dans ce rapport, la méta-analyse réalisée à partir de 20 études cas-témoins montre une augmentation significative du risque de cancer de l'œsophage de 4 % pour une augmentation de la consommation d'un verre par semaine. Une augmentation du risque de 5 % a également été observée pour une augmentation de la consommation d'un verre par semaine de bière (5 études cas-témoins). Le niveau de preuve global de l'augmentation du risque de cancer de l'œsophage associée à la consommation de boissons alcoolisées a été jugé « convaincant » (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis la publication de ce rapport, trois analyses poolées (Freedman, 2011 ; Langevin, 2009 ; Lubin, 2012) et sept méta-analyses (Fang, 2011 ; Islami, 2010 ; Li, 2011 ; Liu, 2011 ; Tramacere, 2012a ; Yang, 2010 ; Zhang, 2010), incluant des études d'observation ont été publiées. Parmi les cinq études portant sur l'association entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer de l'oesophage sans tenir compte de polymorphismes, quatre études (2 méta-analyses et 2 analyses poolées) montrent que la consommation de boissons alcoolisées est associée à une augmentation significative du risque de cancer de l'oesophage pour différentes catégories de consommation comparé aux non-buveurs avec une amplitude variable selon les études (Freedman, 2011 ; Islami, 2010 ; Li, 2011 ; Lubin, 2012). Dans une méta-analyse portant sur 12 cohortes, le risque de cancer de l'oesophage est multiplié par un facteur 2,15 pour une consommation d'alcool comprise entre 12,5 et 50 g/jour (Islami, 2010). Pour les plus faibles catégories de consommation étudiées, une augmentation significative du risque de cancer des cellules squameuses de l'oesophage est observée pour une consommation comprise entre un et trois verres/jour dans deux analyses poolées ((Freedman, 2011) (9 cas-témoins et 2 cohortes) ; (Lubin, 2012) (8 cas-témoins)) et pour une consommation inférieure ou égale à un verre/jour dans une méta-analyse ((Islami, 2010) (15 cas-témoins et 6 cohortes)). Aucune augmentation de risque n'est observée pour les autres types de cancer de l'oesophage (adénocarcinome de l'oesophage ou de la jonction oesogastrique) dans deux analyses poolées (Freedman, 2011 ; Lubin, 2012) et une méta-analyse (Tramacere, 2012a).

La méta-analyse conduite exclusivement dans la population chinoise (34 cas-témoins et 2 cohortes) montre une augmentation significative du risque de cancer de l'oesophage de 40 % chez les buveurs comparés aux non-buveurs (Li, 2011).

Cinq études tiennent compte des polymorphismes génétiques. Un risque accru de cancer de l'oesophage a été observé chez les buveurs porteurs de certains génotypes pour les polymorphismes des gènes ADH1B 6 et ALDH2 7 (Fang, 2011 ; Yang, 2010 ; Zhang, 2010). Les résultats sont contradictoires pour l'effet de la consommation d'alcool associée au

polymorphisme MTHFR, avec un risque accru dans une méta-analyse (Liu, 2011) et une absence d'association dans une autre (Langevin, 2009) chez les consommateurs porteurs de l'allèle T.

➤ **CONCLUSION**

**L'ensemble de ces résultats permet de conclure avec un niveau de preuve « convaincant » à une augmentation de risque de cancer de l'œsophage associée à la consommation de boissons alcoolisées.**

- **Boissons alcoolisées et risque de cancer du sein**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les résultats des méta-analyses dose-réponse réalisées dans le cadre du rapport WCRF/AICR 2007 et du CUP 2010, à partir d'études de cohorte, sont en faveur d'une augmentation significative du risque de cancer du sein : de 13 % chez les femmes avant la ménopause (5 cohortes) et de 8 % chez les femmes après la ménopause (13 cohortes) pour une augmentation de la consommation d'éthanol de 10 g/jour. Un niveau de preuve « convaincant » est associé à ces résultats indépendamment du statut ménopausique (WCRF/AICR, 2010 ; WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis ces rapports, deux méta-analyses d'études d'observation ((Li, 2011) (4 cas-témoins, populations chinoises) ; (Seitz, 2012) (71 cas-témoins et 39 cohortes)) ont été conduites.

La méta-analyse réalisée à partir d'études cas-témoins conduites sur la population chinoise exclusivement (1 655 cas) montre une diminution significative du risque de cancer du sein chez les consommatrices *versus* les non-consommatrices (Li, 2011).

La méta-analyse de Seitz (39 cohortes) montre une augmentation significative du risque de cancer du sein de 5 % associée à une consommation de boissons alcoolisées faible, inférieure ou égale au seuil de 12,5 g/jour, comparé aux non-consommatrices (Seitz, 2012).

➤ **CONCLUSION**

**Ces différents résultats sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer du sein associée à la consommation de boissons alcoolisées avec un niveau de preuve «convaincant».**

- **Boissons alcoolisées et risque de cancer colorectal**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les résultats des méta-analyses dose-réponse réalisées dans le cadre du CUP WCRF/AICR 2011, à partir d'études de cohorte, hommes et femmes confondus, sont en faveur d'une

augmentation significative du risque de cancer colorectal (10 %, 8 cohortes), du côlon (8 %, 12 cohortes) et du rectum (10 %, 11 cohortes) pour une augmentation de la consommation d'éthanol de 10 g/jour (WCRF/AICR, 2011). Chez les hommes, une augmentation significative du risque a également été observée pour le cancer colorectal (11 %, 7 cohortes), du côlon (10 %, 10 cohortes) et du rectum (10 %, 9 cohortes). Chez les femmes, l'augmentation de risque est significative pour le cancer du rectum (9 %, 7 cohortes), mais non significative pour le cancer colorectal et le cancer du côlon. Le niveau de preuve en ce qui concerne l'augmentation du risque de cancer colorectal associé à la consommation de boissons alcoolisées est qualifié de « convaincant » chez les hommes et « probable » chez les femmes.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Une méta-analyse de 10 cas-témoins conduites sur la population chinoise (Li, 2011), réalisée depuis la rédaction du rapport du CUP WCRF/AICR 2011, montre une augmentation non significative du risque de cancer colorectal chez les buveurs comparés aux non-buveurs (hommes et femmes confondus).

➤ **CONCLUSION**

**Ces nouvelles données ne permettent pas de moduler les conclusions émises par le WCRF et l'AICR. Le niveau de preuve de l'augmentation du risque de cancer colorectal associée à la consommation de boissons alcoolisées reste « convaincant » chez les hommes et « probable » chez les femmes.**

• **Boissons alcoolisées et risque de cancer du foie**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

D'après la méta-analyse réalisée à partir de six cohortes dans le cadre du rapport du WCRF/AICR de 2007, la consommation de boissons alcoolisées est associée à une augmentation significative du risque de cancer du foie de 10 % par 10 g d'éthanol consommé par jour. Le niveau de preuve de cette association a été qualifié de « probable » (WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, une analyse poolée et deux méta-analyses ont été publiées (Li, 2011 ; Liu, 2011 ; Shimazu, 2012). L'analyse poolée à partir de quatre études cas-témoins conduites au Japon montre en dose-réponse une augmentation du risque de cancer du foie significative de 2 % par 10 g d'éthanol/jour chez les hommes et une augmentation non significative chez les femmes (Shimazu, 2012).

La méta-analyse incluant 18 études cas-témoins conduites sur la population chinoise met en évidence une augmentation significative du risque de cancer du foie de 56 % chez les buveurs comparés aux non-buveurs (Li, 2011).

La méta-analyse de six études cas-témoins étudiant l'association avec un polymorphisme du gène CYP2E1 10 montre un risque accru chez les buveurs réguliers comparés aux non-buveurs réguliers porteurs d'un certain génotype (Liu, 2011).

➤ **CONCLUSION**

**L'ensemble de ces résultats permet de conclure à une augmentation du risque de cancer du foie associée à la consommation de boissons alcoolisées avec un niveau de preuve « probable ».**

• **Boissons alcoolisées et risque de cancer du pancréas**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les résultats concernant la consommation de boissons alcoolisées issus des méta-analyses dose-réponse linéaires réalisées dans le cadre du CUP WCRF/AICR 2012, à partir de neuf études de cohorte, ne montrent pas d'association avec le risque de cancer du pancréas. En revanche, une augmentation significative du risque de cancer du pancréas a été observée pour les consommations supérieures ou égales à 53,4 g d'éthanol/jour dans la méta-analyse dose-réponse conduite avec un modèle non linéaire. Le niveau de preuve de cette association a été qualifié de « suggéré » pour les consommateurs de plus de 3 verres/jour (1 verre contenant environ 10-15 g d'éthanol) dans ce rapport (WCRF/AICR, 2012).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Une méta-analyse et une analyse poolée ont été conduites depuis la publication de ce rapport de 2012.

Dans la méta-analyse réalisée à partir de cinq études cas-témoins conduites sur la population chinoise, aucune association significative n'est observée entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer du pancréas (Li, 2011).

L'analyse poolée de 10 études cas-témoins montre une augmentation significative de 22 % du risque de cancer du pancréas pour une consommation élevée comprise entre quatre et six verres/jour comparée à une consommation inférieure à un verre/jour et une augmentation de 46 % pour une consommation supérieure ou égale à six verres/jour comparée à une consommation inférieure à un verre/jour (Lucenteforte, 2012).

## ➤ CONCLUSION

**Ces différents résultats permettent de conclure à une augmentation du risque de cancer du pancréas associée à une consommation de boissons alcoolisées supérieure ou égale à 3 verres/ jour avec un niveau de preuve « suggéré ».**

- **Boissons alcoolisées et risque de cancer du rein**

### ➤ Les conclusions du WCRF/AICR

Les méta-analyses dose-réponse réalisées à partir des études d'observation dans le cadre du rapport du WCRF/AICR de 2007 ne suggèrent pas d'association entre la consommation de boissons alcoolisées et le risque de cancer du rein. La méta-analyse conduite à partir de deux études de cohorte (sans ajustement) montre une diminution significative du risque de 52 % pour une augmentation de la consommation d'une portion/jour (non spécifiée), tandis qu'aucune association significative n'est observée dans celle réalisée à partir de deux études cas-témoins. Le niveau de preuve d'une augmentation de risque associée à la consommation de boissons alcoolisées a été qualifié d'« improbable » (WCRF/AICR, 2007).

### ➤ Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Une analyse poolée (Lee, 2007) et une méta-analyse (Song, 2012) ont été conduites depuis la publication de ce rapport.

Une diminution significative et linéaire du risque de cancer du rein est observée pour des consommations inférieures ou égales à 30 g/jour dans l'analyse poolée conduite à partir de 12 études de cohorte (Lee, 2007). Cette association n'est plus significative au-delà de 30 g/jour (nombre de cas non renseigné).

La méta-analyse conduite à partir de 20 études cas-témoins, trois cohortes et l'analyse poolée précédente (Lee, 2007) montre une diminution significative de 27 % du risque de cancer du rein pour la catégorie de consommation la plus élevée comparée à la plus faible (Song, 2012). Une diminution de risque de 29 % est également observée en incluant uniquement les données des trois études de cohorte et l'analyse poolée de Lee. Cet effet est observé quel que soit le type de boissons alcoolisées considéré. Les ajustements varient selon les études incluses.

## ➤ CONCLUSION

**Compte tenu d'un possible effet confondant (insuffisance ou absence de prise en compte de certains facteurs de risque de cancer du rein) et de l'absence de mécanismes plausibles non contradictoires avec ceux mis en évidence pour d'autres localisations de cancer, ces différents résultats ne permettent de conclure quant à l'association entre risque de cancer du rein et consommation de boissons alcoolisées (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Boissons alcoolisées et risque de cancer du poumon**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

La méta-analyse décrite dans la SLR réalisée par le WCRF et l'AICR pour le rapport de 2007 portait sur neuf études de cohorte. Une augmentation significative du risque de cancer du poumon de 2 % est observée par 10 g d'éthanol consommé par semaine, mais cette association n'est plus observée en incluant uniquement les études de cohorte ajustées sur le tabagisme. Le niveau de preuve de cette association a donc été qualifié de « non concluant » dans le rapport (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, deux méta-analyses d'études d'observation se sont intéressées au risque de cancer du poumon ((Li, 2011) (4 études cas-témoins et 2 études de cohorte, populations chinoises) et (Chao, 2007) (11 études cas-témoins et 10 études de cohorte)).

Aucune association significative n'est observée dans la méta-analyse de Li.

Dans la méta-analyse de Chao, des augmentations significatives du risque de cancer du poumon de 37 % et 18 % sont observées pour les catégories de consommation les plus élevées de bière (10 cohortes) et de liqueur (10 cohortes), respectivement, tandis qu'aucune association significative n'est observée pour le vin (9 cohortes). Parmi les limites de l'étude, les auteurs mentionnent un possible effet confondant résiduel du tabagisme et l'inclusion des ex-buveurs dans le groupe de référence (Chao, 2007).

- **CONCLUSION**

**Ces différents résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer du poumon (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Boissons alcoolisées et risque de cancer de la prostate**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans la SLR associée au rapport de 2007, une méta-analyse sur l'association entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer de la prostate a été réalisée à partir de quatre études de cohorte. Aucune association significative n'est observée et le niveau de preuve a été qualifié de « non concluant » dans le rapport (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport de 2007, deux méta-analyses d'études d'observation ont été conduites (Li, 2011 ; Rota, 2012).

La méta-analyse de Li (4 études cas-témoins, populations chinoises) ne montre pas d'association significative entre la consommation de boissons alcoolisées et le risque de cancer de la prostate (Li, 2011).

La méta-analyse dose-réponse (modèle non linéaire) de Rota (50 études cas-témoins et 22 études de cohorte) montre des augmentations significatives du risque de cancer de la prostate pour les doses d'alcool de 25 g/jour (5 %) et 50 g/jour (9 %) et non significatives pour des doses inférieures à 10 g/jour ou supérieures à 100 g/jour (Rota, 2012).

En 2014, le rapport CUP prostate a été publié indiquant que le niveau de preuve de l'association entre la consommation de boissons alcoolisées et le risque de cancer de la prostate est resté « non concluant ». Dans la SLR associée au rapport, la méta-analyse dose-réponse (12 études prospectives) ne montre pas d'association significative entre la consommation de boissons alcoolisées et le risque de cancer de la prostate.

➤ **CONCLUSION**

**Ces différents résultats ne permettent pas de conclure à une association entre boissons alcoolisées et risque de cancer de la prostate (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Boissons alcoolisées et risque de cancer de la vessie**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans la SLR associée au rapport de 2007, la méta-analyse dose-réponse sur l'association entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer de la vessie réalisée à partir de deux études de cohorte ne montre pas d'association significative (WCRF/AICR, 2007). Le niveau de preuve a été qualifié de « non concluant » dans le rapport.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis ce rapport, trois méta-analyses d'études d'observation ont été conduites et ne montrent aucun effet significatif de la consommation de boissons alcoolisées sur le risque de cancer de la vessie ((Mao, 2010) (12 études cas-témoins et 6 études de cohorte) ; (Li, 2011) (2 études cas-témoins, populations chinoises) ; (Pelucchi, 2012) (16 études cas-témoins et 3 études de cohorte)).

➤ **CONCLUSION**

**L'ensemble de ces résultats ne permet pas de conclure à une association entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer de la vessie (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Boissons alcoolisées et risque de cancer de l'estomac**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

La méta-analyse dose-réponse réalisée dans le cadre de la SLR associée au rapport WCRF/AICR 2007, à partir de cinq études de cohorte, ne rapporte aucune association significative entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer de l'estomac. Le niveau de preuve de cette association a été qualifié de « non concluant » dans ce rapport (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Deux méta-analyses ont été réalisées depuis ((Li, 2011) (4 études d'observation) ; (Tramacere, 2012a) (14 études d'observation)). Aucune association significative n'est observée.

- **CONCLUSION**

**L'ensemble de ces résultats ne permet pas de conclure à une association entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer de l'estomac (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Boissons alcoolisées et risque de cancer de l'ovaire**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

La méta-analyse dose-réponse réalisée dans le cadre du CUP WCRF/ AICR 2014 à partir de huit études de cohorte ne montre aucune association significative entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer de l'ovaire. Le niveau de preuve de cette association a été qualifié de « non concluant » dans ce rapport (WCRF/AICR, 2014a).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Une analyse poolée (Kelemen, 2013) a été conduite depuis la publication de ce rapport. Aucune association significative n'est observée pour les différentes catégories de consommation d'alcool total ni pour les différents types de boissons alcoolisées (12 études cas-témoins).

- **CONCLUSION**

**L'ensemble de ces résultats ne permet pas de conclure quant à l'association entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer de l'ovaire (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Boissons alcoolisées et risque de cancer de l'intestin grêle**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Aucune donnée portant sur la consommation de boissons alcoolisées et le risque de cancer de l'intestin grêle n'est présentée dans le rapport du WCRF/AICR 2007.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Une analyse poolée a été réalisée à partir de 12 études de cohorte depuis le rapport de 2007 (Boffetta, 2012). Cette analyse ne montre pas d'association significative entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer de l'intestin grêle.

➤ **CONCLUSION**

**Ce résultat ne permet pas de conclure à une association entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer de l'intestin grêle (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Boissons alcoolisées et risque de lymphome Hodgkinien**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Aucune donnée portant sur la consommation de boissons alcoolisées et le risque de lymphome hodgkinien n'est présentée dans le rapport du WCRF/AICR 2007.

Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Une méta-analyse de huit études cas-témoins et deux cohortes ne montre pas d'association significative en analyse dose-réponse avec le risque de lymphome hodgkinien (Tramacere, 2012a).

➤ **CONCLUSION**

**Ce résultat ne permet pas de conclure à une association entre consommation de boissons alcoolisées et risque de lymphome hodgkinien (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Boissons alcoolisées et risque de lymphome non Hodgkinien**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Aucune donnée portant sur la consommation de boissons alcoolisées et le risque de lymphome non hodgkinien n'est présentée dans le rapport du WCRF/AICR 2007.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Une méta-analyse de 21 études cas-témoins et huit cohortes montre une diminution significative du risque de lymphome non hodgkinien en analyse dose-réponse non linéaire comprise entre 9 et 20 % en fonction de la dose d'éthanol consommée quotidiennement (Tramacere, 2012b). Dans les méta-analyses par catégories incluant exclusivement les études de cohorte, aucune association significative n'est observée.

➤ **CONCLUSION**

**Ce résultat ne permet pas de conclure à une association entre consommation de boissons alcoolisées et risque de lymphome non hodgkinien (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Boissons alcoolisées et risque de cancer de la thyroïde**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Aucune donnée portant sur la consommation de boissons alcoolisées et le risque de cancer de la thyroïde n'est présentée dans le rapport du WCRF/AICR 2007.

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Une analyse poolée de cinq études de cohorte (USA) montre une diminution significative du risque de cancer de la thyroïde de 12 % en analyse dose-réponse pour un incrément d'un verre d'alcool consommé par jour (Kitahara, 2012). Les données poolées dans cette analyse n'ont pas été ajustées sur deux principaux facteurs de risque : l'exposition aux radiations ionisantes et les antécédents thyroïdiens bénins.

- **CONCLUSION**

**Ce résultat ne permet pas de conclure à une association entre consommation de boissons alcoolisées et risque de la thyroïde (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Boissons alcoolisées et risque de cancer de l'endomètre**

Dans le rapport CUP 2013, le niveau de preuve de la relation entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer de l'endomètre est jugé « non concluant » (WCRF/AICR, 2013).

- **Résumé : alcool et cancers**

Localisations de cancer	Relation et niveau de preuve des rapports WCRF/AICR les plus récents (CUP ou à défaut le rapport 2007)	Synthèse des résultats des nouvelles études : méta-analyse, analyse poolée ou essai d'intervention	Conclusions
Cavité orale, pharynx, larynx	↗ Convaincant (2007)	6 MA <sub>OBS</sub> : ↗ 1 MA <sub>CT</sub> : ↘ 3 AP <sub>OBS</sub> : ↗	↗ Convaincant
Nasopharynx	Non concluant (2007)	1 MA <sub>OBS</sub> : NS	Non concluant
Œsophage	↗ Convaincant (2007)	5 MA <sub>OBS</sub> et 1 MA <sub>PRO</sub> : ↗ 1 MA <sub>OBS</sub> : NS 2 AP <sub>OBS</sub> : ↗ 1 AP <sub>OBS</sub> : NS	↗ Convaincant
Sein	↗ Convaincant (2008)	1 MA <sub>OBS</sub> : ↘ [Chine] 1 MA <sub>PRO</sub> : ↗	↗ Convaincant
Côlon-rectum	↗ Convaincant (2010) [Hommes] ↗ Probable (2010) [Femmes]	1 MA <sub>CT</sub> : NS [H-F] [Chine]	↗ Convaincant [Hommes] ↗ Probable [Femmes]
Foie	↗ Probable (2007)	1 AP <sub>CT</sub> : ↗ 2 MA <sub>CT</sub> : ↗	↗ Probable
Pancréas	↗ [consommation ≥ 3 verres/jour suggéré (2011)]	1 MA <sub>CT</sub> : NS [Chine] 1 AP <sub>CT</sub> : ↗	↗ [consommation ≥ 3 verres/jour suggéré]

Localisations de cancer	Relation et niveau de preuve des rapports WCRF/AICR les plus récents (CUP ou à défaut le rapport 2007)	Synthèse des résultats des nouvelles études : méta-analyse, analyse poolée ou essai d'intervention	Conclusions
Rein	↗ improbable (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↘ 1 AP <sub>PRO</sub> : ↘	Non concluant
Poumon	Non concluant (2007)	1 MA <sub>OBS</sub> : NS [Chine] 1 MA <sub>OBS</sub> : ↗	Non concluant
Prostate	Non concluant (2007)	1 MA <sub>OBS</sub> : NS [Chine] 1 MA <sub>OBS</sub> : ↗	Non concluant
Vessie	Non concluant (2007)	3 MA <sub>OBS</sub> : NS	Non concluant
Estomac	Non concluant (2007)	2 MA <sub>OBS</sub> : NS	Non concluant
Ovaire	Non concluant (2014)	1 AP <sub>CT</sub> : NS	Non concluant
Intestin grêle	Pas de niveau de preuve	1 AP <sub>PRO</sub> : NS	Non concluant
Lymphome hodgkinien	Pas de niveau de preuve	1 MA <sub>OBS</sub> : NS	Non concluant
Lymphome non hodgkinien	Pas de niveau de preuve	1 MA <sub>PRO</sub> : NS	Non concluant
Ampoule de Vater	Pas de niveau de preuve	1 MA <sub>CT</sub> : NS [Chine]	Non concluant
Thyroïde	Pas de niveau de preuve	1 AP <sub>PRO</sub> : ↘ [absence d'ajustement sur les principaux facteurs de risque]	Non concluant
Endomètre	Non concluant (2013)	Pas de nouvelles études	Non concluant

Les résultats des nouvelles méta-analyses postérieures aux rapports du WCRF/AICR (WCRF/AICR, 2014a ; WCRF/AICR, 2013 ; WCRF/AICR, 2012 ; WCRF/AICR, 2011 ; WCRF/AICR, 2010 ; WCRF/AICR, 2007) confirment que la consommation de boissons alcoolisées est associée à une augmentation de risque de cancers de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du sein, et du côlon-rectum (hommes) avec un niveau de preuve « convaincant » et de cancer du côlon-rectum (femmes) et du foie avec un niveau de preuve « probable ».

Ils confirment une augmentation de risque du cancer du pancréas associé à la consommation élevée de boissons alcoolisées, avec un niveau de preuve « suggéré ». Les résultats disponibles ne permettent pas de conclure (niveau de preuve « non concluant ») quant à la relation entre la consommation de boissons alcoolisées et le risque de cancer pour les localisations suivantes : nasopharynx, rein, poumon, prostate, vessie, estomac, ovaire, intestin grêle, lymphome hodgkinien, lymphome non hodgkinien, ampoule de Vater, thyroïde et endomètre. Certains polymorphismes génétiques (ADH1B, ALDH2, CYP2E1, MTHFR) sont associés à un risque accru de cancers de la bouche, du pharynx et du larynx, et de cancers de l'œsophage et du foie chez les consommateurs de boissons alcoolisées.

## b) Surpoids et obésité

La surcharge pondérale qui regroupe le surpoids et l'obésité est généralement estimée par l'indice de masse corporelle (IMC), indicateur calculé par le rapport poids (kg)/taille<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>).

L'adiposité abdominale (mesurée par le tour de taille ou par le rapport tour de taille/tour de hanches) est un autre indicateur utilisé pour caractériser, notamment, la corpulence.

- **Exposition en France**

La surcharge pondérale a augmenté depuis les années 1990 dans la population adulte vivant en France, et cette progression a été encore plus notable pour l'obésité. Une tendance récente au ralentissement de l'augmentation de la prévalence de l'obésité est observée, mais reste à confirmer (INSERM, 2012). Actuellement, d'après les enquêtes reposant sur des données de poids et taille mesurées, près de la moitié des adultes sont en surcharge pondérale, parmi lesquels 32 % sont en surpoids et près de 17 % obèses (DREES, 2011 ; INSERM, 2012). La prévalence du surpoids est plus élevée chez les hommes que chez les femmes alors que celle de l'obésité est sensiblement identique pour les deux sexes. Les prévalences du surpoids et de l'obésité augmentent fortement avec l'âge (DREES, 2011 ; INSERM, 2012).

Des différences socioéconomiques et régionales existent. La prévalence de l'obésité est inversement proportionnelle au niveau des revenus du foyer et au niveau d'instruction. Les agriculteurs, ouvriers et artisans présentent les prévalences les plus élevées et les cadres et professions intermédiaires les plus faibles. Le nord et l'est de la France sont les régions où la prévalence de l'obésité est la plus élevée (DREES, 2011).

- **Mécanismes d'action**

- **Certains mécanismes semblent communs à toutes les localisations de cancer**

L'excès de tissu adipeux intra-abdominal favorise le développement de l'insulinorésistance tissulaire qui conduit à une augmentation de la sécrétion insulinaire du pancréas. L'hyperinsulinémie chronique résultante induit la production d'IGF-1 qui favorise la prolifération cellulaire. De plus, la croissance tumorale peut être indirectement favorisée par la réduction des protéines de transport de l'IGF-1 induisant une activité plus importante de l'IGF-1.

Les hormones sexuelles stéroïdiques incluant oestrogènes, androgènes et progestérone peuvent également être impliquées dans le risque de cancer associé à l'obésité. Le tissu adipeux via l'activité aromatase est le site de synthèse des oestrogènes chez l'homme et chez la femme après la ménopause.

L'obésité induit également un état inflammatoire chronique de bas grade du fait de la production par le tissu adipocytaire, notamment les macrophages de facteurs pro-inflammatoires tels que le tumor-necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), l'interleukine (IL-6) et la leptine, susceptibles de promouvoir la prolifération cellulaire (Calle, 2004). Cette inflammation favorise le stress oxydatif, notamment la peroxydation lipidique, accrue chez le patient obèse, dont les produits peuvent induire des altérations de l'ADN nucléaire et contribuer ainsi au processus néoplasique.

➤ **D'autres mécanismes seraient plus spécifiques de certaines localisations**

▪ **Oesophage**

L'obésité augmente la pression intra-abdominale ce qui favorise le relâchement du sphincter oesophagien inférieur exposant la partie inférieure de l'oesophage aux sucs gastriques acides et augmentant ainsi le risque de reflux gastro-oesophagien favorisant les lésions de l'épithélium oesophagien et du cardia (Lagergren, 1999). Il a également été suggéré que les sujets obèses ont un temps de transit oesophagien allongé et que ce contact prolongé entre le bol alimentaire susceptible de contenir des composés carcinogènes et la muqueuse oesophagienne peut promouvoir le développement de cancers.

▪ **Sein**

La modulation du risque de cancer du sein associée à la surcharge pondérale, variable selon le statut ménopausique, s'explique largement par l'augmentation du taux des oestrogènes. Le tissu adipeux, riche en aromatasase qui convertit les androgènes en oestrogènes, augmente les taux circulants d'oestrogènes, même chez les femmes ménopausées qui, en l'absence de traitement hormonal de la ménopause, ont normalement des taux faibles d'oestrogènes. Or, les cellules de la glande mammaire, riches en récepteurs aux oestrogènes, sont particulièrement sensibles aux effets stimulateurs de ces hormones sur la prolifération cellulaire.

La diminution du risque de cancer du sein avant la ménopause s'appuie sur des mécanismes spéculatifs selon lesquels l'obésité favoriserait des cycles ovariens irréguliers et anovulatoires, ce qui conduirait à une moindre exposition cumulative aux oestrogènes et aux progestatifs (Pasquali, 2003). Cette hypothèse est cependant infirmée par des études suggérant que la progestérone naturelle aurait plutôt un rôle protecteur (Campagnoli, 2005). Une autre hypothèse est que l'augmentation des taux d'oestrogènes d'origine adipocytaire chez les enfants en surpoids induirait une différenciation plus précoce du tissu mammaire et de ce fait, favoriserait l'élimination de cibles de transformation néoplasique (Hilakivi-Clarke, 2001).

▪ **Endomètre**

L'augmentation de la synthèse des oestrogènes chez la femme après la ménopause due à l'activité aromatasase du tissu gras sous-cutané est étroitement associée au risque de cancer endométrial, car les cellules de l'endomètre expriment les récepteurs aux oestrogènes, et sont donc particulièrement sensibles aux effets stimulateurs de ces hormones sur la prolifération cellulaire (Westley, 2013).

▪ **Rein**

L'hyperinsulinémie associée à l'obésité peut contribuer au développement d'une hypertension susceptible d'induire une majoration de la filtration glomérulaire et d'augmenter le risque de dommage rénal en rendant le rein plus sensible à l'action des carcinogènes (Ribstein, 1995).

Des anomalies du métabolisme du cholestérol (sous-expression des récepteurs au LDL, moindre activité de l'HMG COA réductase) dans les tumeurs de carcinome rénal conduisent à une plus forte accumulation de ce métabolite à l'intérieur des cellules et dans l'environnement du tissu cancéreux (Rudling, 1996). Ces dyslipidémies locales peuvent induire des altérations des cellules immunitaires environnantes comme les macrophages. Ces dysfonctions immunitaires peuvent favoriser le développement et la progression tumorale du fait, notamment, d'une immuno-vigilance réduite (Erickson, 1994).

#### ▪ **Vésicule biliaire**

L'obésité est une cause reconnue de formation de calculs biliaires, probablement par une sursaturation de la bile en cholestérol favorisant la formation de calculs : ces calculs augmentent le risque de cancer de la vésicule biliaire. Les taux élevés de cholestérol biliaire ne sont pas nécessairement reliés à la consommation alimentaire de cholestérol, mais peuvent être consécutifs à l'insulinorésistance associée à l'obésité (Pihlajamäki, 2004). En effet, l'insulinorésistance peut augmenter la synthèse hépatique de cholestérol et réduire l'absorption du cholestérol. Les taux de cholestérol biliaire sont variables selon le sexe, les femmes sécrétant plus de cholestérol dans la bile que les hommes, ce qui peut contribuer au risque plus élevé de cancer observé pour les femmes (Tsai, 2004).

#### ▪ **Foie**

L'inflammation serait le mécanisme primaire liant l'obésité avec le cancer du foie. En effet, l'insulinorésistance associée à l'obésité entraîne des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires, IL-6 et TNF $\alpha$ , qui favorisent le développement d'une stéatose, d'une inflammation hépatique au travers d'un stress oxydant accru, d'une susceptibilité augmentée à l'apoptose et d'une activation des cellules stellaires subsinusoïdales. Ces altérations induisent consécutivement un risque accru de fibrose et de cancérogenèse (Park, 2010). De plus, l'hyperinsulinémie entraîne une surproduction d'IGF-1 qui stimule la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose intrahépatique (Longato, 2009).

#### ▪ **Prostate**

Les altérations des sécrétions hormonales stéroïdiques incluant oestrogènes, androgènes et progestérone rendent compte des liens entre obésité et cancer. Plus spécifiquement, l'obésité est associée chez l'homme à une réduction de la testostéronémie, susceptible de contribuer à un risque accru d'incidence ou d'aggravation du cancer de la prostate avancé. De par le rôle important de la testostérone dans la différenciation de l'épithélium prostatique, un taux réduit de cette hormone peut favoriser le développement d'un phénotype moins différencié et plus agressif de tumeur prostatique (Platz, 2005).

### ▪ **Lymphomes**

Les sécrétions adipocytaires altérées en situation d'obésité contribuent au risque accru de lymphomes : en effet, l'adiponectine, adipokine anti-inflammatoire et antiproliférative, est sécrétée en moindre quantité tandis que la leptine, adipokine pro-inflammatoire et proliférative, est produite en quantité accrue. Des travaux *in vitro* ont montré que la leptine stimule la prolifération des cellules hématopoïétiques saines et favorise la production de cytokines pro-inflammatoires monocytaires (Gainsford, 1996).

L'obésité peut aussi augmenter le risque de lymphome malin au travers de l'insulinorésistance et de l'hyperinsulinémie compensatrice associée. Ces taux élevés d'insuline tendent à augmenter la disponibilité en IGF-1, facteur de prolifération cellulaire et d'inhibition de l'apoptose, dans différents tissus dont les cellules hématopoïétiques : l'IGF-1 module de façon dose-dépendante la prolifération des lignées de lymphome (Mitsiades, 2004).

### ▪ **Leucémies**

L'hyperinsulinémie associée à l'obésité peut promouvoir la prolifération néoplasique soit directement au travers des récepteurs insuliniques soit indirectement par l'augmentation de la disponibilité de l'IGF-1. Toutes les cellules saines et néoplasiques hématopoïétiques expriment les récepteurs à l'IGF-1, facteur impliqué dans l'hématopoïèse et agent mitogène pour les lignées cellulaires de leucémie myéloïde et lymphoïde (Shimon, 1995). De plus, le tissu adipeux joue un rôle dans l'inflammation en activant les cellules T et les macrophages induisant un état inflammatoire local au niveau du microenvironnement de la moelle osseuse (Meijer, 2011). Ces données montrent le rôle important du microenvironnement médullaire (adipocytes, cellules endothéliales, ostéoblastes et ostéoclastes) dans l'initiation et le maintien des cancers hématologiques (Askmyr, 2011).

### ▪ **Myélome**

Les mécanismes de l'association entre surcharge pondérale et myélome impliquent le micro-environnement de la moelle osseuse et les différents types cellulaires avoisinants dont notamment les adipocytes (Caers, 2007). Un des mécanismes plausibles implique la production accrue d'IL-6 pro-inflammatoire en partie d'origine adipocytaire. L'IL-6 est en effet un facteur de croissance potentiel des cellules myéloïdes et permet de prédire la sévérité de la pathologie chez les patients atteints de myélome multiple (Lauta, 2003). De même, l'IGF-1, produit en quantité accrue, stimule la prolifération et inhibe l'apoptose des cellules myélomateuses. Enfin, l'adiponectine, dont la sécrétion diminue en situation d'obésité, a été associée à un moindre risque de myélome multiple.

- **Surcharge pondérale et risque de cancer de l'œsophage**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport WCRF/AICR 2007, trois études de cohorte et huit études cas-témoins, évaluant l'association entre l'augmentation de l'IMC et le risque d'adénocarcinome de l'œsophage ont été identifiées (WCRF/AICR, 2007). La méta-analyse, effectuée à partir de quatre études cas-témoins, indique une augmentation significative du risque d'adénocarcinome de l'œsophage de 11 % pour une augmentation de l'IMC de 1 kg/m<sup>2</sup>, ce qui équivaut à 55 % pour une augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC selon une relation linéaire. Cette augmentation de risque associée à l'IMC est retrouvée dans les trois études de cohorte. Pour le cancer épidermoïde de l'œsophage, l'association entre l'IMC et l'incidence du cancer n'est pas significative.

Ces données ont conduit les experts à conclure que la surcharge pondérale estimée par l'IMC augmente le risque d'adénocarcinome de l'œsophage selon une relation dose-réponse avec un niveau de preuve « convaincant ».

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, une analyse poolée et une méta-analyse ont été publiées. En 2012, l'analyse poolée publiée par Hoyo (Hoyo, 2012), regroupant deux études de cohorte et 10 études cas-témoins, décrit une augmentation significative du risque d'adénocarcinome de l'oesophage et de la jonction oesophagogastrique de 8 % pour chaque augmentation de 1 kg/m<sup>2</sup> d'IMC. La stratification selon le site anatomique montre un risque similaire, 9 % pour l'oesophage et 7 % pour la jonction oesophagogastrique (dose-réponse pour une augmentation de 1 kg/m<sup>2</sup> d'IMC).

Dans la méta-analyse publiée par Turati (Turati, 2013), portant sur 8 études de cohorte prospectives et 10 études cas-témoins, il est rapporté une augmentation significative du risque d'adénocarcinome de l'œsophage de 13 % pour une augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> d'IMC.

- **CONCLUSION**

**L'ensemble de ces données cohérentes permet de conclure avec un niveau de preuve « convaincant » que la surcharge pondérale estimée par l'IMC augmente le risque d'adénocarcinome de l'œsophage selon une relation dose-réponse.**

- **Surcharge pondérale et risque de cancer du pancréas**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

La méta-analyse réalisée dans le rapport CUP WCRF/AICR 2012 (WCRF/AICR, 2012) à partir de 17 études de cohorte prospectives indique une augmentation significative de 10 % du risque de cancer du pancréas pour une augmentation d'IMC de 5 unités (kg/m<sup>2</sup>). Il existe une relation

dose-réponse non linéaire avec une augmentation de risque à partir d'un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> et une augmentation plus marquée pour un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Le niveau de preuve de l'augmentation du risque de cancer du pancréas associée à la surcharge pondérale est jugé « convaincant ».

La méta-analyse publiée en 2012 par l'équipe de l'ICL (Aune, 2012a) à partir de 23 études de cohorte prospectives retrouve la même augmentation de 10 % du risque de cancer du pancréas pour une augmentation de 5 unités (kg/m<sup>2</sup>) d'IMC, avec une augmentation similaire chez les hommes (13 %) et chez les femmes (10 %). Une augmentation du risque est également retrouvée avec l'adiposité abdominale caractérisée par l'augmentation du tour de taille (11 % par augmentation de 10 cm) et du rapport tour de taille/tour de hanches (19 % par augmentation de 0,1 unité).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune méta-analyse, analyse poolée et essai d'intervention n'a été publié depuis les travaux de l'ICL 2012.

➤ **CONCLUSION**

**L'ensemble de ces résultats permet de conclure que la surcharge pondérale estimée par l'IMC et l'adiposité abdominale estimée par le tour de taille et le rapport tour de taille/tour de hanches augmentent le risque de cancer du pancréas avec un niveau de preuve « convaincant ».**

• **Surcharge pondérale et risque de cancer colorectal**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

La méta-analyse réalisée dans le cadre du rapport du CUP WCRF/ AICR de 2011 (WCRF/AICR, 2011), à partir de 23 études de cohorte, montre pour le cancer colorectal une augmentation de risque de 2 % avec chaque augmentation de l'IMC de 1 kg/m<sup>2</sup>.

La méta-analyse des 29 études de cohorte sélectionnées indique une augmentation du risque de cancer du côlon de 3 % pour une augmentation de l'IMC de 1 kg/m<sup>2</sup>. Pour le cancer du rectum, la méta-analyse des 22 études de cohorte évalue l'augmentation de risque à 1 % pour une augmentation de l'IMC de 1 kg/m<sup>2</sup>.

Il est retrouvé un risque accru de 3 % de cancer colorectal pour chaque augmentation du tour de taille de 2,54 cm (1 inch) (3 études de cohorte), de 5 % pour le cancer du côlon (6 études de cohorte), et de 3 % pour le cancer rectum (4 études de cohorte). Dans quatre études de cohorte, la méta-analyse des données ajustées sur l'IMC retrouve une augmentation du risque de cancer colorectal et du côlon (2 % et 4 % respectivement), confirmant que l'adiposité abdominale est un facteur de risque indépendant de l'IMC.

La méta-analyse des données du rapport tour de taille/tour de hanches indique une augmentation de risque du cancer colorectal, du côlon et du rectum de 17 %, 27 % et 20 %, respectivement pour une augmentation de 0,1 unité du rapport tour de taille/ tour de hanches (3, 6 et 3 études de cohorte respectivement).

Les conclusions des experts, similaires à celles du rapport 2007, établissent que la surcharge pondérale estimée par l'IMC, et l'adiposité abdominale, évaluée par le tour de taille et/ou le rapport tour de taille/tour de hanches, augmentent le risque de cancer colorectal, de cancer du côlon et du rectum avec un niveau de preuve « convaincant ».

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

La méta-analyse publiée par Ma en 2013 (Ma, 2013), à partir de 41 études de cohorte prospectives, a recherché les associations entre des critères anthropométriques (IMC, tour de taille) et le risque de cancer colorectal, du côlon et du rectum. La comparaison des groupes (obésité *versus* poids normal) indique une augmentation du risque de cancer colorectal de 33 % ( $I^2=69$  %). La stratification selon le sexe (28 études) révèle un risque plus important chez les hommes (46 %) que chez les femmes (15 %). Pour le cancer du côlon (32 études), la comparaison des groupes (obésité *versus* poids normal) montre une augmentation du risque de 47 % ( $I^2=71$  %). La stratification selon le sexe met en évidence un risque plus élevé chez l'homme (54 %) que chez la femme (22 %). Pour le cancer du rectum, la comparaison des catégories d'IMC obésité *versus* poids normal (25 études) met en évidence une augmentation du risque de 14 % avec un risque plus important chez l'homme (23 %) que chez la femme (7 %, à la limite de la significativité).

L'analyse des données de tour de taille, par comparaison des valeurs hautes *versus* valeurs basses, indique une augmentation de risque de 45 %, 61 % et 34 %, pour le cancer colorectal, colique et rectal, respectivement (hétérogénéité faible  $I^2=10,8$ , 0 et 0 %, respectivement).

➤ **CONCLUSION**

**L'ensemble de ces données permet de conclure que la surcharge pondérale évaluée par l'IMC et l'adiposité abdominale mesurée par le tour de taille ou par le rapport tour de taille/ tour de hanches sont des facteurs de risque de cancer colorectal, de cancer du côlon et du rectum avec un niveau de preuve « convaincant ».**

• **Surcharge pondérale et risque de cancer du sein**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

L'analyse des données du rapport CUP WCRF/AICR de 2010 (WCRF/AICR, 2010) confirme celle du rapport 2007 et l'importance de la stratification selon le statut ménopausique.

Avant la ménopause, la méta-analyse portant sur 16 études de cohorte indique une diminution du risque de cancer du sein estimé à 3 % pour une augmentation de l'IMC de 2 kg/m<sup>2</sup>, soit 7 % pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m<sup>2</sup> en relation linéaire.

Après la ménopause, la plupart des études montrent une augmentation du risque de cancer du sein avec l'augmentation de l'IMC. Cette augmentation du risque est estimée à 5 % pour une augmentation de 2 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC à partir de la méta-analyse de 19 études de cohorte.

La méta-analyse dose-réponse à partir des données de mesure du tour de taille avant la ménopause (4 études de cohorte) n'indique pas d'association significative avec le risque de cancer du sein. Après la ménopause, il est retrouvé une augmentation significative du risque de 7 % par 8 cm d'augmentation du tour de taille à partir de sept études de cohorte. Toutefois, dans la méta-analyse réalisée à partir de trois études de cohorte ajustées sur l'IMC, la relation dose-réponse est à la limite de la significativité.

La méta-analyse dose-réponse des données du rapport tour de taille/tour de hanches, ajustée ou non sur l'IMC, n'indique pas d'association significative avec le risque de cancer du sein ni avant la ménopause (4 et 6 études de cohorte, respectivement), ni après la ménopause (5 et 11 études de cohorte, respectivement).

À partir de ces données, les experts ont conclu qu'avant la ménopause, la surcharge pondérale reflétée par l'IMC est un facteur de protection vis-à-vis du risque de cancer du sein. Toutefois, le manque de justification mécanistique avérée conduit à qualifier le niveau de preuve de « probable ». Après la ménopause, la surcharge pondérale est associée à une augmentation du risque de cancer du sein avec un niveau de preuve « convaincant ».

#### ➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport CUP WCRF/AICR de 2010, trois méta-analyses ont été publiées.

La méta-analyse de Cheraghi (Cheraghi, 2012), portant sur 15 études de cohorte prospectives et 35 études cas-témoins, évalue le risque de cancer du sein associé à la surcharge pondérale selon l'état ménopausique. Avant la ménopause, l'IMC n'est pas associé au risque de cancer du sein. Après la ménopause, il est retrouvé une association significative entre l'IMC et le risque de cancer du sein : augmentation de risque de 15 % et 14 % pour les études cas-témoins et de cohorte, respectivement.

La méta-analyse publiée en 2013 par Amadou (Amadou, 2013) se focalise sur le risque de cancer du sein avant la ménopause associé à la surcharge pondérale et regroupe 19 études cas-témoins et 11 études de cohorte. L'analyse dose-réponse évalue le risque de cancer du sein associé à différents marqueurs anthropométriques (IMC, rapport tour de taille/tour de hanches) dans trois groupes ethniques (asiatique, africain, caucasien). Pour l'IMC, une augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> est associée à une réduction de 5 % du risque de cancer du sein avant la ménopause.

Après stratification selon l'ethnie, cette association inverse est retrouvée significative uniquement pour les populations africaine (5 %) et caucasienne (7 %) ; en revanche, pour les femmes asiatiques, c'est une association positive significative qui est observée (augmentation de 5 % du risque de cancer du sein avant la ménopause). Pour les données du rapport tour de taille/tour de hanches, chaque augmentation de 0,1 unité est positivement associée à une augmentation du risque de 8 % de cancer du sein avant la ménopause pour l'ensemble des ethnies. La méta-analyse portant sur les études recueillant simultanément les données d'IMC et de rapport tour de taille/tour de hanches (10 études cas-témoins, 3 études de cohorte) confirme que l'augmentation de l'IMC (5 kg/m<sup>2</sup>) est associée à une réduction du risque de cancer pour les femmes africaines (7 %) et caucasiennes (10 %) et inversement, à une augmentation de risque pour les femmes asiatiques (5 %). Ces données mettent l'accent sur la nécessité de tenir compte de la répartition de la surcharge pondérale (globale/abdominale) et de l'origine ethnique des populations étudiées pour évaluer le risque de cancer du sein avant la ménopause. Ainsi, l'augmentation de la surcharge pondérale reflétée par l'IMC est associée à une diminution de risque de cancer du sein avant la ménopause alors que l'augmentation de l'adiposité abdominale objectivée par le rapport tour de taille/tour de hanches est associée à une augmentation du risque de cancer du sein avant la ménopause.

La méta-analyse de Pierobon (Pierobon, 2013) évalue le risque de cancer du sein triple négatif associé à l'obésité à partir de cinq études cas-témoins et 11 études cas-cas. Il est retrouvé une augmentation du risque chez les sujets obèses en comparaison avec les sujets non obèses de 20 % pour les études cas-cas et 24 % pour les études cas-témoins. La stratification selon le statut ménopausique montre que l'augmentation de risque existe avant la ménopause (43 %) (I<sup>2</sup>=22 %), alors qu'après la ménopause, l'augmentation de risque est non significative (I<sup>2</sup>=69 %).

#### ➤ CONCLUSION

**Cet ensemble de données permet de conclure qu'après la ménopause, la surcharge pondérale estimée par l'IMC est associée à une augmentation du risque de cancer du sein avec un niveau de preuve « convaincant ». Avant la ménopause, la surcharge pondérale reflétée par l'IMC réduit le risque du cancer du sein. Toutefois, le manque de justification mécanistique avérée, et les résultats divergents observés pour le rapport tour de taille/tour de hanches conduit à qualifier le niveau de preuve de « probable ».**

- **Surcharge pondérale et risque de cancer de l'endomètre**

#### ➤ Les conclusions du WCRF/AICR

La méta-analyse du rapport du CUP WCRF/AICR publiée en 2013 (WCRF/AICR, 2013), à partir de 25 études de cohorte et cas-témoins nichées, indique une augmentation significative

de 50 % du risque de cancer de l'endomètre pour une augmentation de l'IMC de 5 unités (kg/m<sup>2</sup>). Il existe toutefois une hétérogénéité importante des données (I<sup>2</sup>=86 %) due à la différence dans l'intensité de l'effet et non au sens de l'effet puisque toutes les études vont dans la direction d'une augmentation du risque de cancer. L'analyse dose-réponse est en faveur d'une relation non linéaire avec une augmentation plus marquée du risque de cancer de l'endomètre pour les IMC les plus élevés. Considérant le statut ménopausique, il est retrouvé une augmentation significative du risque à la fois chez les femmes avant et après la ménopause de 41 et 54 % respectivement.

L'analyse prenant en compte le traitement hormonal de la ménopause (THM) montre une augmentation significative du risque avec et sans traitement, avec une augmentation plus importante (73 %) pour le groupe n'ayant jamais eu recours au THM que celle du groupe avec THM (15 %).

Une augmentation significative du risque du cancer de l'endomètre est également associée à la prise de poids à l'âge adulte et estimée à 16 % par 5 kg de poids supplémentaires. Le risque de cancer augmente également de 13 % avec l'augmentation de 5 cm du tour de taille et de 12 % si les données sont ajustées sur l'IMC.

L'ensemble de ces données a conduit les experts à conclure que la surcharge pondérale, reflétée par l'augmentation de l'IMC, la prise de poids à l'âge adulte, ainsi que l'adiposité abdominale estimée par le tour de taille, sont associées à une augmentation de risque de cancer de l'endomètre avec un niveau de preuve « convaincant », quel que soit le statut ménopausique.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune nouvelle méta-analyse, analyse poolée et essai d'intervention n'a été conduite postérieurement au CUP 2013.

➤ **CONCLUSION**

**La surcharge pondérale estimée par l'IMC, la prise de poids à l'âge adulte et l'adiposité abdominale évaluée par le tour de taille, sont associés à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre avant et après la ménopause avec un niveau de preuve « convaincant ».**

• **Surcharge pondérale et risque de cancer du rein**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport WCRF/AICR 2007, la méta-analyse dose-réponse de sept études de cohorte, ajustées sur le tabagisme, indique une augmentation significative du risque de cancer du rein de 31 % pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m<sup>2</sup>. Le niveau de preuve de l'augmentation

du risque de cancer du rein associée à la surcharge pondérale, évaluée par l'IMC, est jugé « convaincant » (WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis la publication du rapport WCRF/AICR 2007, deux méta-analyses d'études de cohorte et d'études cas-témoins concernant les liens entre IMC et risque de cancer du rein, ont été publiées par la même équipe, l'une concernant les hommes et l'autre, les femmes (Ildaphonse, 2009 ; Mathew, 2009). Chez les hommes, la méta-analyse dose-réponse incluant 13 études de cohorte ajustées sur le tabagisme, indique une augmentation du risque de cancer du rein de 5 % pour une augmentation de l'IMC d'une unité (1 kg/m<sup>2</sup>). Chez les femmes, dans la méta-analyse de 15 études de cohorte ajustées sur le tabagisme, le risque de cancer du rein est augmenté de 6 % par unité d'IMC.

➤ **CONCLUSION**

**De l'ensemble de ces données cohérentes, il résulte que la surcharge pondérale évaluée par l'IMC est associée à une augmentation du risque de cancer du rein avec un niveau de preuve « convaincant ».**

- **Surcharge pondérale et risque de cancer de la vésicule biliaire**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

La méta-analyse des quatre études de cohorte présentée dans le rapport WCRF/AICR 2007 indique une augmentation significative du risque de cancer de la vésicule biliaire de 23 % pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m<sup>2</sup> avec une hétérogénéité modérée (I<sup>2</sup>=45 %). Cette augmentation de risque par 5 kg/m<sup>2</sup> est moins marquée chez les hommes (16 %) que chez les femmes (29 %). Les experts en ont conclu que la surcharge pondérale évaluée par l'IMC est associée à une augmentation du risque de cancer de la vésicule biliaire avec un niveau de preuve « probable » (WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport 2007, aucune nouvelle méta-analyse, ni analyse poolée ou essai d'intervention sur les relations entre surcharge pondérale et cancer de la vésicule biliaire n'a été publié.

➤ **CONCLUSION**

**Il résulte de ces données que la surcharge pondérale évaluée par l'IMC est associée à une augmentation du risque de cancer de la vésicule biliaire avec un niveau de preuve « probable ».**

- **Surcharge pondérale et risque de cancer de l’ovaire**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport CUP WCRF/AICR publié en 2014, la méta-analyse réalisée à partir de 25 études de cohorte indique une augmentation significative du risque de cancer de l’ovaire de 6 % pour une augmentation de l’IMC de 5 kg/m<sup>2</sup> (I<sup>2</sup>=55 %), (WCRF/AICR, 2014a). Les méta-analyses dose-réponse portant sur le tour de taille (2 études de cohorte) et le rapport tour de taille/tour de hanches (4 études de cohorte) n’indiquent pas d’association significative avec le risque de cancer de l’ovaire. Le niveau de preuve de l’augmentation du risque de cancer de l’ovaire associée à la surcharge pondérale évaluée par l’IMC est « probable ».

Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Aucune nouvelle méta-analyse, analyse poolée et essai d’intervention n’a été conduit postérieurement à ce rapport.

- **CONCLUSION**

**La surcharge pondérale évaluée par l’IMC est associée à une augmentation du risque de cancer de l’ovaire avec un niveau de preuve « probable ».**

- **Surcharge pondérale et risque de cancer du foie**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport WCRF/AICR 2007, sur les six études de cohorte analysées, cinq montrent une augmentation de risque associée à la surcharge pondérale avec, toutefois, une forte hétérogénéité des données et pas d’ajustement sur le statut viral de l’hépatite. La méta-analyse réalisée à partir de quatre études de cohorte indique une augmentation de risque de 71 % en comparant le groupe d’IMC le plus élevé *versus* le plus faible avec une hétérogénéité élevée (I<sup>2</sup>=90 %). Les experts ont qualifié le niveau de preuve de l’association entre la surcharge pondérale estimée par l’IMC et le risque de cancer du foie de « suggéré » (WCRF/AICR, 2007).

Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, trois méta-analyses d’études de cohorte prospectives ont été publiées en 2012 (Chen, 2012a ; Rui, 2012 ; Wang, 2012a).

La méta-analyse de Rui portant sur huit études de cohorte, indique une augmentation significative de 13 % du risque de cancer du foie pour les personnes en surpoids et de 109 % pour les personnes obèses, comparées aux sujets normopondéraux (Rui, 2012).

La méta-analyse de Chen (Chen, 2012a), qui inclut 26 études de cohorte, observe une augmentation significative du risque de cancer du foie avec la surcharge pondérale de 18 % et 83 % pour les catégories d'IMC surpoids et obésité, respectivement, *versus* poids normal.

Dans la méta-analyse de Wang (Wang, 2012a), portant sur 21 études prospectives (18 études de cohorte, 3 études cas-témoins nichées), il est retrouvé une relation dose-réponse significative de 39 % pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m<sup>2</sup> entre la surcharge pondérale et le risque de cancer du foie avec une hétérogénéité importante des données (I<sup>2</sup>=80 %). L'analyse dose-réponse est en faveur d'une relation non linéaire se traduisant par un plus grand risque de cancer pour les valeurs d'IMC > à 32 kg/m<sup>2</sup>. La stratification selon l'origine géographique indique une augmentation significative du risque, mais moindre pour les pays asiatiques (21 % par 5 kg/m<sup>2</sup> d'IMC) que pour les autres pays (60 %). L'ajustement des données en fonction de facteurs confondants, comme la consommation d'alcool, le tabagisme, le diabète et les hépatites B ou C, ne modifie pas ces résultats, avec cependant une hétérogénéité importante des données.

#### ➤ CONCLUSION

**Dans le rapport WCRF/AICR 2007, le niveau de preuve de l'association entre la surcharge pondérale et le risque de cancer du foie est « suggéré ». Les trois récentes méta-analyses dose-réponse significatives renforcent l'évidence d'un lien entre la surcharge pondérale et le risque de cancer du foie. À la lumière de ces nouvelles données, le niveau de preuve de l'augmentation du risque de cancer du foie associée à la surcharge pondérale estimée par l'IMC est qualifié de « probable ».**

- **Surcharge pondérale et risque de cancer de la prostate**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans la SLR associée au rapport WCRF/AICR de 2007, la méta-analyse dose-réponse réalisée à partir de 24 études de cohorte n'indique pas d'augmentation significative du risque de cancer de la prostate avec l'augmentation de l'IMC du fait, notamment, de l'hétérogénéité des données. Les experts ont qualifié de « non concluant » le niveau de preuve de l'association entre la surcharge pondérale estimée par l'IMC et le risque de cancer de la prostate (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport 2007, une seule méta-analyse d'études de cohorte prospectives a été publiée en 2012 par Discacciati (Discacciati, 2012).

La méta-analyse portant sur 12 études de cohorte prospectives observe une réduction de 6 % du risque de cancer localisé de la prostate pour une augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC. Considérant le stade de la pathologie, défini par des critères variables selon les études (score de Gleason, WHO grading system, classification TNM, Jewett-Whitmore staging system, taux de

PSA), la méta-analyse réalisée à partir de 13 études de cohorte indique une augmentation de 9 % du risque de cancer avancé de la prostate pour une augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC.

En 2014, le rapport CUP prostate a été publié. Le niveau de preuve de l'association entre la surcharge pondérale (évaluée par l'IMC, le tour de taille et le rapport tour de taille/tour de hanches) et le cancer de la prostate au stade avancé est qualifié de « probable ». Aucune conclusion n'a été émise concernant le cancer de la prostate au global (tous stades confondus) ou au stade localisé.

La méta-analyse dose-réponse (23 études prospectives), observe une augmentation significative du risque de cancer de la prostate au stade avancé de 8 % pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m<sup>2</sup> avec une faible hétérogénéité (I<sup>2</sup>=19 %). Une augmentation de risque est également retrouvée avec l'augmentation du tour de taille (12 % pour une augmentation de 10 cm) et du rapport tour de taille/tour de hanches (15 % pour une augmentation de 0,1 unité).

#### ➤ CONCLUSION

**L'ensemble des données est en faveur d'une augmentation du risque de cancer de la prostate au stade avancé associée à la surcharge pondérale, avec un niveau de preuve « probable ».**

**En l'absence de mécanismes plausibles, le niveau de preuve de l'association entre surcharge pondérale et cancer de la prostate au stade localisé est qualifié de « non concluant ».**

- **Surcharge pondérale et risque de cancer de l'estomac**

#### ➤ Les conclusions du WCRF/AICR

Dans la SLR associée au rapport WCRF/AICR 2007, les méta-analyses réalisées à partir de huit études de cohorte, stratifiées ou non sur le sexe n'indiquent pas d'augmentation significative du risque de cancer de l'estomac en relation avec l'augmentation de l'IMC (dose-réponse pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m<sup>2</sup>). Il en est de même pour les méta-analyses combinant études de cohorte et études cas-témoins, stratifiées selon la localisation proximale (cardia) ou distale (non cardia) de la tumeur. Les experts ont qualifié de « non concluant » le niveau de preuve de l'association entre la surcharge pondérale estimée par l'IMC et le risque de cancer de l'estomac (WCRF/AICR, 2007).

#### ➤ Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Depuis le rapport 2007, trois méta-analyses d'études de cohorte ont été publiées.

La méta-analyse de Yang (Yang, 2009), incluant 10 études de cohorte, décrit une augmentation significative de 21 % du risque de cancer gastrique pour les personnes en surpoids et de 36 % pour les personnes obèses en comparaison avec les sujets normopondéraux. Cette augmentation

du risque est significative uniquement chez les hommes : 10 % et 41 % pour IMC 25-<30 et IMC  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> *versus* IMC 18,5-<25 kg/m<sup>2</sup>, respectivement. L'augmentation du risque avec la surcharge pondérale n'est significative que pour la localisation gastrique proximale (cardia) : 40 % et 106 % pour IMC 25-<30 et IMC  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> *versus* IMC 18,5-<25 kg/m<sup>2</sup>, respectivement. L'augmentation de risque avec l'IMC est significative uniquement pour les cohortes non asiatiques (États-Unis, Europe) : 24 % pour IMC  $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup> *versus* IMC 18,5-<25 kg/m<sup>2</sup>.

La méta-analyse publiée par Chen (Chen, 2013) à partir de 13 études de cohorte prospectives, concernant l'association entre la surcharge pondérale et le risque de cancer gastrique, ne retrouve pas d'association dose-réponse significative entre l'augmentation de l'IMC et le risque de cancer. Considérant le site anatomique (7 études), il est retrouvé une augmentation de risque de cancer gastrique proximal (cardia) avec la surcharge pondérale selon une dose-réponse (32 % pour une augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> d'IMC) avec une hétérogénéité élevée (I<sup>2</sup>=82 %) tandis que pour le cancer distal (non cardia), il n'y a pas d'association significative.

Dans la méta-analyse publiée par Turati (Turati, 2013), portant sur sept études de cohorte prospectives et 7 études cas-témoins, il est rapporté une augmentation significative du risque d'adénocarcinome cardiogastrique de 7 % pour une augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> d'IMC.

#### ➤ CONCLUSION

**Alors que dans le rapport WCRF/AICR 2007, le niveau de preuve de l'association entre la surcharge pondérale et le risque de cancer de l'estomac était « non concluant », les méta-analyses postérieures (2009, 2013) renforcent l'évidence d'un lien entre la surcharge pondérale et le risque de cancer gastrique proximal (cardia).**

**L'ensemble de ces données épidémiologiques est en faveur d'une augmentation du risque de cancer gastrique proximal (cardia) en lien avec la surcharge pondérale estimée par l'IMC, avec un niveau de preuve « suggéré ». Le niveau de preuve de l'association entre la surcharge pondérale et le cancer distal de l'estomac (non cardia) est « non concluant ».**

- **Surcharge pondérale et risque de cancer des testicules**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Aucune donnée portant sur la surcharge pondérale et le risque de cancer du testicule n'est présentée dans le rapport WCRF/AICR de 2007.

Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

La méta-analyse d'études d'observation publiée par Lerro en 2010 regroupant 13 études de cohorte et études cas-témoins n'indique pas d'association significative entre le risque de cancer du testicule et l'augmentation de 1 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC (Lerro, 2010).

## ➤ CONCLUSION

Ces données épidémiologiques sont en faveur de l'absence d'association entre l'augmentation de l'IMC et le risque de cancer du testicule avec un niveau de preuve « non concluant ».

- **Surcharge pondérale et risque de cancer hématopoïétiques**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Le rapport WCRF/AICR 2007 fait mention de neuf études de cohorte et 11 études cas-témoins concernant l'association entre l'IMC et les lymphomes non hodgkiniens, les leucémies ou les myélomes multiples. D'après le rapport, la plupart des études rapportent une augmentation du risque liée à une corpulence plus élevée, avec plusieurs liens statistiquement significatifs. Toutefois, aucun résultat de méta-analyse ni de niveau de preuve n'est fourni dans le rapport ou la SLR (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

- **Lymphome non hodgkinien.**

Depuis la publication du rapport WCRF/AICR de 2007, deux méta-analyses sur le lymphome non hodgkinien ont été conduites (Willett, 2008) et (Larsson, 2011).

Dans la publication de Willett incluant 18 études cas-témoins (Willett, 2008), aucune association n'est observée au global entre le risque de lymphome non hodgkinien et l'IMC. Toutefois, des disparités géographiques sont observées (en incluant 5 études cas-témoins), avec une tendance à l'augmentation de risque (17 %, surpoids *versus* normopondéral) pour les études conduites en Amérique du Nord (I<sub>2</sub>=0 %), et à une diminution (27 %) pour celles conduites en Europe du Sud (I<sub>2</sub>=65 %), sans que ces divergences soient expliquées par les auteurs.

La publication de Larsson (Larsson, 2011), incluant 16 études prospectives, conclut à une augmentation significative du risque de lymphome non hodgkinien en général et de lymphome de type diffus à grandes cellules B, associée à l'augmentation de l'IMC : de 7 % (16 études prospectives) et 13 % (6 études prospectives), respectivement, pour une augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC. En revanche, il n'est pas observé d'association pour les lymphomes non hodgkiniens de type folliculaire, pour la leucémie lymphocytaire chronique à cellules B et pour le lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes.

- **Lymphome hodgkinien.**

Depuis la publication du rapport WCRF/ AICR de 2007, une méta-analyse sur le lymphome hodgkinien (Larsson, 2011) incluant cinq études prospectives a été conduite. Cette étude a observé que l'obésité est associée à une augmentation significative du risque de lymphome hodgkinien de 41 % (IMC  $\geq 30$  *versus*  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>).

### ▪ **Leucémie.**

Deux méta-analyses portant sur le risque de leucémie ont été conduites depuis le rapport WCRF/AICR de 2007 : Larsson (Larsson, 2008) incluant huit études de cohorte et Castillo (Castillo, 2012) incluant 16 études de cohorte.

La publication de Larsson met en évidence une augmentation significative du risque de leucémie associée à une plus forte corpulence : 14 % d'augmentation de risque pour le surpoids et 39 % d'augmentation pour l'obésité *versus* poids normal. Cette association est vérifiée pour tous les types de leucémie investigués : leucémie myéloïde aigue, leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoïde aigue, leucémie lymphoïde chronique (Larsson, 2008).

De manière cohérente, la méta-analyse de Castillo (Castillo, 2012) montre une augmentation significative de l'incidence des leucémies associée au surpoids (9 %, IMC 25-29,9 *versus* 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) et à l'obésité (26 %, IMC  $\geq$ 30 *versus* 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>). Il en est de même, dans le cas de l'obésité, pour les différents types de leucémie étudiés (lymphoïde aigue et lymphoïde chronique, myéloïde aigue et myéloïde chronique). La stratification selon le sexe indique que l'augmentation de risque est plus importante chez les hommes obèses (40 %) que chez les femmes obèses (20 %).

### ▪ **Myélome multiple.**

Une méta-analyse sur le myélome multiple (Wallin, 2011) incluant 19 études de cohorte et une analyse poolée (Wang, 2013) incluant une étude cas-témoins et une étude de cohorte ont été réalisées depuis le rapport WCRF/AICR de 2007.

La méta-analyse de Wallin (Wallin, 2011) conclut que le surpoids et l'obésité sont associés à une augmentation significative de risque de myélome multiple de 12 % et de 21 %, respectivement.

L'analyse poolée de Wang (Wang, 2013) n'a pas observé d'association significative entre l'obésité et le risque de myélome multiple. Cependant, seulement deux études avec des effectifs réduits sont incluses dans l'analyse poolée dont la puissance est très limitée.

### ➤ **CONCLUSION**

**Les données épidémiologiques sont en faveur d'une augmentation du risque de lymphome non hodgkinien, de lymphome hodgkinien, de leucémie et de myélome multiple en lien avec la surcharge pondérale, avec un niveau de preuve « probable ».**

### • **Surcharge pondérale et risque de cancer de la thyroïde**

#### ➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Le rapport WCRF/AICR 2007 fait mention d'une analyse poolée incluant 12 études cas-témoins et une étude de cohorte concernant l'association entre l'IMC et le cancer de la thyroïde.

Il est décrit que l'obésité est associée significativement à l'augmentation de risque de cancer de la thyroïde avec une association dose-réponse chez les femmes, mais non chez les hommes (effectifs réduits et puissance limitée). Toutefois, aucun résultat de méta-analyse n'est fourni dans le rapport 2007 ou la SLR, ni de niveau de preuve (WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis la publication du rapport WCRF/AICR de 2007, une méta-analyse (Zhao, 2012) incluant sept études de cohorte a été conduite. Il est décrit une augmentation de 13 % du risque de cancer de la thyroïde pour les personnes en surpoids et de 29 % pour les personnes obèses en comparaison avec les sujets normopondéraux, sans aucune précision sur l'hétérogénéité des données. La stratification selon l'origine géographique indique que l'augmentation du risque avec l'IMC est significative uniquement pour les populations non asiatiques (3 cohortes : États-Unis, Europe) : 11 % pour  $IMC \geq 25$  *versus*  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>.

➤ **CONCLUSION**

**Ces données épidémiologiques sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer de la thyroïde avec la surcharge pondérale selon un niveau de preuve « suggéré ».**

- **Surcharge pondérale et risque de cancer de la peau**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Le rapport WCRF/AICR 2007 fait mention de sept études de cohorte et 15 études cas-témoins concernant l'association entre l'IMC et le risque de cancer de la peau. Toutefois, ces études rapportent des résultats divergents. Aucun résultat de méta-analyse n'est fourni dans ce rapport ou la SLR. Les experts ont qualifié de « non concluant » le niveau de preuve de l'association entre l'IMC et le risque de cancer de la peau (WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis la publication du rapport WCRF/AICR de 2007, deux méta-analyses sur le risque de mélanome associé à l'IMC ont été conduites, celle d'Olsen (Olsen, 2008) incluant huit études cas-témoins et celle de Sergentanis (Sergentanis, 2013) incluant 10 études de cohorte et 11 cas-témoins.

Dans la publication d'Olsen concernant uniquement les femmes, il est observé une augmentation du risque de mélanome de 50 % pour un gain de poids à l'âge adulte de plus de 2 kg *versus*  $< 2$  kg (Olsen, 2008). La stratification selon l'âge montre que l'augmentation du risque (50 %) est significative avant 50 ans et devient non significative après 50 ans. L'association entre le risque de mélanome et d'autres critères anthropométriques tels que le poids, l'IMC, et la surface corporelle, est non significative.

La publication de Sergentanis (Sergentanis, 2013) décrit une augmentation de 29 % de risque de mélanome pour les hommes en surpoids (6 cohortes,  $I^2=36\%$ ) et de 30 % pour les sujets obèses (7 cohortes,  $I^2=26\%$ ), en comparaison avec les sujets normopondéraux. Prenant en compte uniquement les études ajustées sur l'exposition solaire, l'augmentation de risque observée est de 68 % (1 cohorte et 2 cas-témoins,  $I^2=0\%$ ) en comparant IMC surpoids + obésité *versus*  $<25\text{ kg/m}^2$ . Chez les hommes, une augmentation de 84 % du risque est observée en comparant les données de surface corporelle ( $\geq 2\text{ m}^2$  *versus*  $<2\text{ m}^2$ ). Chez les femmes, les analyses comparant les IMC  $\geq 25$  (6 cohortes, 7 cas-témoins) ou IMC  $\geq 30\text{ kg/m}^2$  (6 cohortes, 11 cas-témoins) *versus*  $< 25\text{ kg/m}^2$  ne retrouvent pas d'association significative entre la surcharge pondérale et le risque de mélanome. Toutefois, à partir des études ajustées sur l'exposition solaire, la comparaison des IMC surpoids + obésité *versus*  $< 25\text{ kg/m}^2$  indique une réduction de risque de 20 % à partir des études (5) de cohorte ( $I^2=0\%$ ) et une augmentation de risque de 49 % à partir des études (6) cas-témoins ( $I^2=23\%$ ). Considérant les données de surface corporelle ( $\geq 2\text{ m}^2$  *versus*  $< 2\text{ m}^2$ ), l'association avec le risque de mélanome s'avère non significative. Cette étude confirme que pour évaluer le risque de mélanome, il est indispensable de disposer des données d'exposition solaire.

#### ➤ CONCLUSION

**Compte tenu de l'ensemble de ces données épidémiologiques et de l'absence de mécanismes plausibles entre surcharge pondérale et risque de mélanome, le niveau de preuve de cette association est « non concluant ».**

- **Surcharge pondérale et risque de cancer du poumon**

#### ➤ Les conclusions du WCRF/AICR

Dans le rapport WCRF/AICR 2007, 21 études de cohorte et 24 études cas-témoins ont été identifiées analysant l'association entre l'IMC et le cancer du poumon. Parmi ces travaux, 20 études de cohorte montrent une diminution de risque avec l'augmentation de l'IMC et, ceci de façon significative, pour 12 études. La méta-analyse effectuée à partir de 14 études de cohorte indique une diminution de 2 % du risque pour une augmentation de  $1\text{ kg/m}^2$  d'IMC avec une hétérogénéité élevée ( $I^2=76\%$ ). Lorsque la méta-analyse est effectuée à partir de 10 études ajustées sur le tabagisme, l'effet sur le risque est identique, mais avec une hétérogénéité moindre ( $I^2=30\%$ ). Bien que les données épidémiologiques suggèrent une relation inverse entre l'augmentation de l'IMC et le risque de cancer du poumon, les experts ont estimé que certains facteurs confondants, comme le tabagisme (effet confondant résiduel après ajustement) ou la perte de poids consécutive à un cancer non diagnostiqué, peuvent interférer. De ce fait, ils

ont qualifié de « suggéré » le niveau de preuve de l'association entre surcharge pondérale estimée par l'IMC et cancer du poumon (WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCFR/AICR 2007, une méta-analyse a été publiée en 2013 par Yang (Yang, 2013a) à partir de 20 études de cohorte et 11 études cas-témoins. Il est décrit une diminution de 26 % de risque pour les personnes en surpoids et de 30 % pour les personnes obèses en comparaison avec les sujets normopondéraux avec une hétérogénéité élevée des données ( $I^2=72\%$  et  $85\%$ , respectivement). Une réduction de risque significative de 26 % est retrouvée chez les femmes non-fumeuses ( $I^2=74\%$ ), mais pas chez les hommes. La stratification selon le type histologique indique une réduction de risque significative pour le carcinome à cellules squameuses (32 %) et pour l'adénocarcinome (21 %) avec une faible hétérogénéité des données ( $I^2=8$  et  $28\%$ , respectivement), tandis qu'il n'y a pas d'association significative pour le carcinome à petites cellules.

➤ **CONCLUSION**

**En l'absence de mécanismes plausibles et en présence de facteurs confondants, le niveau de preuve de la réduction du risque de cancer du poumon en lien avec la surcharge pondérale est « non concluant ».**

• **Surcharge pondérale et risque de cancer de la bouche, du pharynx, du larynx**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport WCRF/AICR 2007, 14 études cas-témoins ont été identifiées, évaluant l'association entre IMC et risque de cancer de la bouche, du pharynx et du larynx. La méta-analyse, effectuée à partir de sept études cas-témoins, montre une diminution de risque de 10 % pour une augmentation de l'IMC de  $1 \text{ kg/m}^2$  ( $I^2=69\%$ ). Toutefois, des facteurs confondants tels que le tabagisme ou la perte de poids fréquente avant même le diagnostic de cancer, sont susceptibles d'interférer. Pour ces raisons, les experts ont qualifié le niveau de preuve de l'association entre surcharge pondérale estimée par l'IMC et risque de cancer de la bouche, du pharynx et du larynx de « non concluant » (WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCFR/AICR 2007, une méta-analyse a été publiée par Gaudet en 2010 regroupant 19 études cas-témoins (Gaudet, 2010). Il est décrit une augmentation significative de 113 % du risque de cancer de la bouche, du pharynx et du larynx pour les personnes ayant un IMC au diagnostic  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  en comparaison avec les sujets normopondéraux. À l'inverse, pour les personnes en surpoids et obèses, il est observé une diminution significative du risque de 48 % et 57 %, respectivement. Ces associations sont inchangées considérant l'âge,

le sexe et le site tumoral. La stratification des données sur la consommation d'alcool et de tabac met en évidence que l'association entre l'IMC et le risque de cancer reste significative uniquement chez les sujets fumeurs/buveurs quel que soit le groupe d'IMC considéré et devient non significative pour les non-fumeurs/non-buveurs. Prenant en compte les données d'IMC deux à cinq ans avant le diagnostic de cancer, l'augmentation de risque pour un IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup> devient non significative tandis que la réduction du risque observée pour les personnes en surpoids ou obèses reste significative : 43 % et 54 %, respectivement.

### ➤ CONCLUSION

**Ces données épidémiologiques sont en faveur d'une réduction du risque de cancer de la bouche, du pharynx et du larynx en lien avec la surcharge pondérale estimée par l'IMC et à l'inverse, d'une augmentation du risque pour un IMC inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup>. Toutefois, le constat de l'interférence possible de facteurs confondants conduit à qualifier de « non concluant », le niveau de preuve de l'association entre la corpulence et le risque de cancer de la bouche, du pharynx et du larynx.**

#### • Résumé surcharge pondérale et cancers

Localisations de cancer	Relation et niveau de preuve des rapports WCRF/AICR les plus récents (CUP ou à défaut le rapport 2007)	Synthèse des résultats des nouvelles études : méta-analyse, analyse poolée ou essai d'intervention	Conclusions
Oesophage	↗ Convaincant (2007)	1 AP <sub>OBS</sub> : ↗ 1 MA <sub>OBS</sub> : ↗	↗ Convaincant
Pancréas	↗ Convaincant (2012)	1 MA <sub>PRO, ICL</sub> : ↗	↗ Convaincant
Colorectal, côlon, rectum	↗ Convaincant (2011)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↗	↗ Convaincant
Sein après la ménopause Sein avant la ménopause	↗ Convaincant (2010) ↘ Probable (2010)	1 MA <sub>OBS</sub> : ↗ 1 MA <sub>PRO</sub> : NS 1 MA <sub>OBS</sub> : ↘	↗ Convaincant ↘ Probable
Endomètre	↗ Convaincant (2013)	Pas de nouvelles études	↗ Convaincant
Rein	↗ Convaincant (2007)	1 MA <sub>OBS</sub> Homme : ↗ 1 MA <sub>OBS</sub> Femme : ↗	↗ Convaincant
Vésicule biliaire	↗ Probable (2007)	Pas de nouvelles études	↗ Probable
Ovaire	↗ Probable (2014)	Pas de nouvelles études	↗ Probable
Foie	↗ Suggéré (2007)	3 MA <sub>PRO</sub> : ↗	↗ Probable
Prostate	Non concluant (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↗ (stade avancé) et ↘ (localisé)	↗ Probable pour stade avancé et Non concluant pour stade localisé
Estomac	Non concluant (2007)	2 MA <sub>PRO</sub> : - site proximal (cardia) : ↗ - site distal (non-cardia) : NS 1 MA <sub>OBS</sub> : ↗ (cardia)	↗ Suggéré pour site proximal (cardia) et Non concluant pour site distal
<b>Lignées hématopoïétiques :</b>			
Lymphome non hodgkinien	Pas de niveau de preuve	1 MA <sub>CT</sub> : NS ; 1 MA <sub>PRO</sub> : ↗	↗ Probable
Lymphome hodgkinien	Pas de niveau de preuve	1 MA <sub>PRO</sub> : ↗	↗ Probable
Leucémie	Pas de niveau de preuve	2 MA <sub>PRO</sub> : ↗	↗ Probable
Myélome multiple	Pas de niveau de preuve	1 MA <sub>PRO</sub> : ↗	↗ Probable
Thyroïde	Pas de niveau de preuve	1 MA <sub>PRO</sub> : ↗	↗ Suggéré
Testicule	Pas de niveau de preuve	1 MA <sub>OBS</sub> : NS	Non concluant
Peau (mélanome)	Non concluant (2007)	1 MA <sub>CT</sub> : NS 1 MA <sub>OBS</sub> : - Homme : ↗ - Femme : NS	Non concluant
Poumon	↘ Suggéré (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↘	Non concluant
Bouche, pharynx, larynx	Non concluant (2007)	1 MA <sub>CT</sub> : ↘	Non concluant

Le niveau de preuve de l'augmentation du risque par le surpoids et l'obésité est « convaincant » pour les cancers de l'œsophage, du pancréas, du côlon-rectum, du sein après la ménopause, de l'endomètre et du rein. Il est qualifié de « probable » pour le cancer de la vésicule biliaire, de l'ovaire, du foie, les cancers hématopoïétiques et le cancer de la prostate au stade avancé.

Le niveau de preuve de l'augmentation du risque par la surcharge pondérale est « suggéré » pour les cancers de l'estomac proximal (cardia) et de la thyroïde. Il est qualifié de « non concluant » pour le cancer du testicule et de mélanome.

Le niveau de preuve de la diminution de risque de cancer du sein avant la ménopause est « probable ». Il est qualifié de « non concluant » pour le cancer de la prostate au stade localisé, de l'estomac distal, du poumon, de la bouche, du pharynx et du larynx.

### **c) Viandes rouges et charcuterie**

Les viandes rouges, dans les études épidémiologiques correspondent généralement à l'ensemble des viandes de boucherie : viandes de bœuf, de porc, de veau, d'agneau, de cheval et autres types de viandes (mouton, chèvre...). Elles peuvent selon les études inclure ou non la part de ces viandes présentes dans les plats et salades composés, les sandwiches/burgers/friands.

Les charcuteries correspondent aux viandes conservées par fumaison, séchage, salage. Elles incluent celles qui sont consommées seules (y compris le jambon), et peuvent selon les études inclure celles contenues dans les plats et salades composés, les sandwiches, les tartes salées...

Dans les études anglo-saxonnes, les charcuteries sont englobées dans une catégorie plus large nommée « viandes transformées » incluant également les viandes en conserve.

#### **• Exposition en France**

D'après les données de l'étude INCA2 (Afssa, 2009), en 2006, la moyenne de consommation de viandes rouges 11 chez les adultes vivant en France est de 370 g par semaine, soit 53 g/jour. Elle est plus importante chez les hommes (460 g par semaine) que chez les femmes (285 g par semaine). Un quart de la population consomme au moins 500 g de viandes rouges par semaine : 39 % des hommes et 13 % des femmes. La consommation moyenne de charcuteries est de 270 g par semaine (38 g/jour), 330 g chez les hommes et 215 g chez les femmes. Plus d'un quart de la population consomme au moins 50 g de charcuteries par jour.

D'après l'étude de Raude (Raude, 2008), la consommation de charcuteries, de viande porcine et de viande bovine est plus élevée au sein des catégories sociales les plus modestes (ouvriers, employés, agriculteurs, artisans et commerçants) par rapport aux catégories sociales les plus aisées (cadres, professions libérales, professions intermédiaires). De même, la consommation de charcuteries et de viande porcine est moindre lorsque le niveau de diplôme augmente.

- **Mécanismes**

Les mécanismes expliquant pourquoi la consommation de viandes rouges et/ou de charcuteries sont associés à une augmentation du risque de cancer dans plusieurs localisations ne sont pas clairement définis. Toutefois, plusieurs hypothèses sont largement retrouvées dans la littérature. Globalement, l'effet sur les cancers est relié aux composés néoformés au cours de la cuisson tels que les amines hétérocycliques (AHC), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et des composés N-nitrosés (NOC) générés à partir de viandes rouges et charcuteries. Les mécanismes ont été particulièrement étudiés au niveau du côlon. En plus des hypothèses déjà évoquées (AHC, HAP et NOC), le rôle du fer héminique a été fortement mis en avant (Bastide, 2011).

Le fer héminique des viandes rouges et charcuteries agirait par deux voies : la peroxydation des lipides produisant des alcénals génotoxiques et cytotoxiques, ainsi que la nitrosation aboutissant à la production de NOC (Bastide, 2011). Pour les charcuteries, il semble que les nitrates et nitrites utilisés durant le procédé de fabrication jouent également un rôle dans la carcinogénèse en favorisant la formation des NOC (Bastide, 2011). Si les dernières études publiées suggèrent que ni les graisses ni les protéines n'ont un effet spécifique majeur (Sun, 2012 ; Windey, 2012), les travaux de Cross suggèrent que les AHC et HAP, l'hème ainsi que les nitrates et nitrites jouent tous un rôle équivalent (Cross, 2010). En outre, les personnes porteuses de certains polymorphismes génétiques concernant les enzymes de phase I [cytochrome P450 (CYP) 1A2 et CYP1B1] et enzymes de phase II [sulfotransférases (SULT) et N-acétyltransférases (NAT)] seraient particulièrement sensibles à l'effet des AHC et HAP dans la cancérogenèse colorectale (Chen, 1998 ; Fu, 2012).

Pour les autres localisations, ces mécanismes restent plausibles même s'ils n'ont pas été étudiés de manière expérimentale

- **Viandes rouges et charcuterie et risque de cancer colorectal**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les résultats concernant la consommation de viandes rouges et charcuteries issus des méta-analyses réalisées dans le cadre du CUP du WCRF/AICR de 2011 (WCRF/AICR, 2011) sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer colorectal. Ces données confirment les résultats présentés dans le rapport de 2007 et le niveau de preuve est « convaincant ».

Dans la publication du groupe de l'ICL (Chan, 2011) sur laquelle est basée le rapport du WCRF/AICR de 2011, 11 études de cohorte sont incluses dans la méta-analyse. La méta-analyse dose-réponse montre une augmentation de risque significative de cancer colorectal avec la consommation de viandes rouges et charcuteries (pour un incrément de 100 g/jour). Cette

augmentation est de 14 % pour le cancer colorectal, de 25 % pour le côlon et 31 % pour le rectum. Pour les charcuteries seules, cette augmentation est de 18 % pour le cancer colorectal par 50 g/jour supplémentaire. Pour les viandes rouges seules, l'augmentation est de 17 % pour le cancer colorectal par 100 g/jour supplémentaire.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis la publication de l'ICL en 2011, une méta-analyse a été publiée (Alexander, 2011) incluant 25 études de cohorte, rapportant des liens d'intérêt. Elle montre une augmentation du risque de 12 % du cancer colorectal associée à la consommation de viandes rouges (comparaison des consommations les plus élevées *versus* les plus faibles). Pour le cancer du côlon, l'augmentation de 11 % est significative. Enfin, aucune association n'est observée avec le cancer du rectum dans cette étude, toutefois la puissance statistique est limitée par le faible nombre de cas de cancer du rectum.

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats permettent de conclure à une augmentation du risque de cancer colorectal associée à la consommation de viandes rouges et charcuteries, avec un niveau de preuve « convaincant ».**

- **Viandes rouges et charcuterie et risque de cancer du pancréas**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les résultats concernant la consommation de viandes rouges et charcuteries issus des méta-analyses réalisées dans le cadre du CUP (WCRF/AICR, 2012) sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer du pancréas avec un niveau de preuve « suggéré ».

Dans ce cadre, huit études de cohorte sont intégrées dans la méta-analyse du risque de cancer du pancréas associé à la consommation de viandes rouges. Globalement, la méta-analyse montre une association non significative. Toutefois, la méta-analyse dose-réponse (pour une augmentation de 100 g/jour) montre un risque accru significatif chez les hommes (augmentation de 43 %), mais pas chez les femmes.

Sept études de cohorte sont intégrées dans la méta-analyse dose-réponse (par 50 g/jour) du risque de cancer du pancréas associé à la consommation de charcuteries. Globalement, les analyses montrent une association positive significative entre la consommation de charcuteries et le risque de cancer du pancréas (augmentation de 17 %), avec une augmentation significative chez les hommes (21 %), mais pas chez les femmes.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis la publication de ce rapport, deux méta-analyses ont été publiées (Larsson, 2012 ; Paluszkiewicz, 2012). Les deux études concluent à une augmentation du risque pour les viandes

rouges. Si une absence d'effet a été notée pour les études de cohorte, une augmentation est rapportée pour les études cas-témoin dans l'étude de Paluszkiewicz (48 % chez les consommateurs les plus élevés par rapport aux plus faibles, 5 études) (Paluszkiewicz, 2012). La méta-analyse dose-réponse (par 120 g/jour) de Larsson (Larsson, 2012) met en évidence une augmentation significative du risque uniquement chez les hommes (29 %, 11 études de cohorte).

Pour les charcuteries, seule l'étude de Larsson conclut spécifiquement sur le lien avec le cancer du pancréas. Cette étude met en évidence une augmentation significative du risque de 19 % (pour une augmentation de 50 g/jour, 7 études de cohorte). Ces deux études contemporaines des méta-analyses du rapport CUP (WCRF/ AICR, 2012) confirment leurs résultats et le niveau de preuve établi.

#### ➤ CONCLUSION

**Ces résultats permettent de conclure avec un niveau de preuve qualifié de « suggéré » à une augmentation du risque de cancer du pancréas associée à la consommation de viandes rouges et charcuteries.**

- **Viandes rouges et charcuterie et risque de cancer du poumon**

#### ➤ Les conclusions du WCRF/AICR

Dans son rapport de 2007 (WCRF/AICR, 2007), le WCRF/AICR qualifie de « suggéré » le niveau de preuve concernant l'association de la consommation de viandes rouges et charcuteries, considérée séparément, avec le risque de cancer du poumon. Pour la viande rouge, une étude de cohorte (comparaison de la consommation la plus élevée *versus* la plus faible) et quatre études cas-témoins (parmi 7) montrent une augmentation de risque significative. En revanche, deux études ne montrent pas d'association significative. Pour les charcuteries, une méta-analyse à partir de deux études de cohorte rapporte une absence d'association avec le risque de cancer du poumon. Sur les 10 études cas-témoins étudiant ce lien, deux établissent une augmentation significative du risque et quatre rapportent une absence d'association. Toutes ces études sont ajustées sur le statut tabagique.

#### ➤ Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Depuis ce rapport de 2007, une méta-analyse a été conduite pour analyser le risque de cancer du poumon associé à la consommation de viandes rouges et charcuteries (Yang, 2012). Après ajustement sur le statut tabagique, cette analyse (13 études cas-témoins et 5 études de cohorte) met en évidence une augmentation significative de 34 % associée à la consommation de viandes rouges (comparaison des consommations les plus élevées *versus* les plus faibles). Une augmentation significative de 20 % est observée pour les études de cohorte (5 études dont 2 ne

sont pas ajustées sur l'IMC et les apports en fruits et légumes). La consommation de viandes rouges est associée à une augmentation significative de 30 % chez les hommes et une augmentation (à la limite de significativité) de 23 % chez les femmes. Dans cette méta-analyse (6 études cas-témoins et 4 études de cohorte), la consommation de charcuteries n'est pas associée au risque de cancer du poumon.

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats permettent de conclure à une augmentation du risque de cancer du poumon associée à la consommation de viandes rouges avec un niveau de preuve qualifié de « suggéré ». Ces données sont en faveur d'un niveau de preuve « non concluant » concernant l'association entre la consommation de charcuteries et le risque de cancer du poumon.**

• **Viandes rouges et charcuterie et risque de cancer de l'œsophage**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport de 2007 (WCRF/AICR, 2007), aucune méta-analyse n'a été conduite ; le niveau de preuve « suggéré », pour l'augmentation de risque associée à la consommation de viandes rouges et de charcuteries, a été défini à partir de l'analyse séparée d'études cas-témoins. Parmi les 12 études cas-témoins examinant le lien entre la consommation de viandes rouges et le risque de cancer de l'œsophage, cinq études rapportent un risque significativement accru. La plupart de ces études sont ajustées sur le tabagisme et l'alcool, mais les consommations de viandes rouges sont trop variables et les données ne sont pas suffisantes pour faire une méta-analyse dose-réponse. Pour les charcuteries, deux études de cohorte rapportent une augmentation non significative du risque pour le groupe fortement exposé par rapport au groupe faiblement exposé. Parmi les huit études cas-témoins, six (dont une significative) rapportent une augmentation du risque.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis ce rapport de 2007, trois méta-analyses ont été conduites pour analyser le risque de cancer de l'œsophage associé à la consommation de viandes rouges et charcuteries (Choi, 2013 ; Huang, 2013 ; Salehi, 2013).

▪ **Pour les viandes rouges :**

Dans l'étude de Choi, la méta-analyse dose-réponse (pour 100 g/ jour ; 3 études de cohorte) ne met pas en évidence d'association significative entre la consommation de viandes rouges et le risque de cancer de l'oesophage.

Dans l'étude de Huang, la méta-analyse dose-réponse (pour 100 g/jour ; 6 études de cohorte et 4 études cas-témoins) observe une augmentation significative du risque de cancer de l'oesophage (adénocarcinome) de 45 % associée à la consommation de viandes rouges. La méta-

analyse des seules études de cohorte (consommations les plus élevées *versus* les plus faibles ; 3 études) ne montre pas d'association significative.

Dans l'étude de Salehi, la méta-analyse des seules études de cohorte (consommations les plus élevées *versus* les plus faibles ; 2 études) met en évidence une augmentation significative du risque de cancer de l'oesophage de 32 %.

▪ **Pour les charcuteries :**

Dans l'étude de Choi, la méta-analyse dose-réponse (pour 50 g/ jour ; 3 études de cohorte) ne met pas en évidence d'association significative entre la consommation de charcuteries et le risque de cancer de l'oesophage.

Dans l'étude de Huang, la méta-analyse dose-réponse (pour 50 g/jour ; 4 études de cohorte et 3 études cas-témoins) met en évidence une augmentation significative du risque de 37 % associée à la consommation de charcuteries. La méta-analyse des seules études de cohorte (consommations les plus élevées *versus* les plus faibles ; 3 études) ne montre pas d'association. La méta-analyse dose-réponse (par 50 g/jour) de Salehi (8 études cas-témoins) montre une augmentation significative du risque de 57 %. La méta-analyse des seules études de cohorte (consommations les plus élevées *versus* les plus faibles ; 3 études) n'observe pas d'association.

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats permettent de conclure que le niveau de preuve de l'association entre le risque de cancer de l'oesophage et la consommation de viandes rouges et de charcuteries est « non concluant ».**

• **Viandes rouges et charcuterie et risque de cancer de l'estomac**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans son rapport de 2007 (WCRF/AICR, 2007), le WCRF/AICR qualifie de « suggéré » le niveau de preuve associant la consommation de charcuteries à l'augmentation du risque de cancer de l'estomac. Une méta-analyse dose-réponse (par 20 g/jour) à partir de huit études de cohorte rapporte une augmentation de 2 % à la limite de la significativité entre la consommation de charcuteries et le risque de cancer de l'estomac. La méta-analyse dose-réponse des études cas-témoins (9 études ; par 20 g/jour) montre une augmentation significative de 13 %.

Aucune donnée portant sur la consommation de viandes rouges et le risque de cancer de l'estomac n'est présentée dans le rapport du WCRF/AICR de 2007.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis ce rapport de 2007, une méta-analyse (D'Elia, 2012) de sept études de cohorte a été conduite pour analyser le risque associé à la consommation de charcuteries. Cette étude observe

une augmentation significative du risque de 24 % (I2=71 %) associée à la consommation de charcuteries (comparaison des consommations les plus élevées *versus* les plus faibles).

Aucune étude n'a été menée pour étudier le risque associé aux viandes rouges.

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats permettent de conclure à une augmentation du risque de cancer de l'estomac associée à la consommation de charcuteries avec un niveau de preuve « suggéré ».**

• **Viandes rouges et charcuterie et risque de cancer de la prostate**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les résultats concernant la consommation de charcuteries issus des méta-analyses réalisées dans le cadre du rapport de 2007 (WCRF/AICR, 2007) sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer de la prostate. Le WCRF/AICR juge que le niveau de preuve associant la consommation de charcuteries à l'augmentation du risque de cancer de la prostate est « suggéré ». Ce lien repose sur deux méta-analyses dose-réponse qui intègrent respectivement quatre études de cohorte et cinq études cas-témoins. La méta-analyse des études de cohorte montre une augmentation du risque significative de 13 %, alors que le résultat de la méta-analyse des études cas-témoins est non significatif.

Aucune donnée portant sur la consommation de viandes rouges et le risque de cancer de la prostate n'est présentée dans le rapport du WCRF/AICR de 2007.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis ce rapport de 2007, une méta-analyse de 15 études de cohorte (Alexander, 2010a) a été conduite, rapportant des liens d'intérêt. La méta-analyse dose-réponse observe une augmentation de 2 % à la limite de la significativité du risque de cancer de la prostate associé à la consommation de charcuteries (par 30 g/ jour) et une absence d'association avec la consommation de viandes rouges.

En 2014 le rapport CUP prostate a été publié. Le niveau de preuve de l'association entre la consommation de viandes rouges et charcuteries et le risque de cancer de la prostate est « non concluant ». Dans la SLR associée au rapport, les méta-analyses dose-réponse observent une absence d'association significative entre la consommation de charcuteries seules (11 études prospectives, I2=28,9 %) et la consommation de viandes rouges considérées séparément (10 études prospectives, I2=55,8 %).

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats sont en faveur d'un niveau de preuve « non concluant » concernant l'association entre la consommation de viandes rouges et charcuteries et cancer de la prostate.**

- **Viandes rouges et charcuterie et risque de cancer de la vessie**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Aucune donnée portant sur la consommation de viandes rouges et charcuteries et le risque de cancer de la vessie n'est présentée dans le rapport du WCRF/AICR de 2007.

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

En 2012, Wang (Wang, 2012b) conclut à une augmentation du risque de cancer de la vessie associée à la consommation de viandes rouges et de charcuteries. Neuf études (5 études cas-témoins et 4 études de cohorte) sont incluses dans la méta-analyse qui étudie le lien avec la viande rouge : une augmentation significative de 7 % est rapportée pour le groupe ayant les plus fortes consommations par rapport au groupe ayant les plus faibles consommations. Pour le lien avec la consommation de charcuteries, la méta-analyse (comparaison de la consommation la plus élevée *versus* la plus faible) de 11 études (7 études cas-témoins et 4 études de cohorte) met en évidence une augmentation de 10 % à la limite de la significativité.

- **CONCLUSION**

**Ces résultats permettent de conclure à une augmentation du risque de cancer de la vessie associée à la consommation de viandes rouges avec un niveau de preuve « suggéré » et à la consommation de charcuteries avec un niveau de preuve « non concluant ».**

- **Viandes rouges et charcuterie et risque de cancer du sein**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Aucune donnée portant sur la consommation de viandes rouges et charcuteries et le risque de cancer du sein n'est présentée dans le rapport du CUP (WCRF/AICR, 2010).

Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Deux méta-analyses ont été conduites par Taylor (Taylor, 2009) et Alexander (Alexander, 2010b). L'étude de Taylor, portant uniquement sur la femme avant la ménopause, constituée de six études cas-témoins et quatre études de cohorte conclut à un risque significativement augmenté du cancer du sein associé à la consommation de viandes rouges. La méta-analyse de ces 10 études montre un risque accru de 24 % (comparaison de la consommation la plus élevée *versus* la plus faible) et la méta-analyse des quatre études de cohorte montre un risque accru de 57 %. L'étude d'Alexander (rapportant des liens d'intérêt) observe pour la consommation de viandes rouges, en analyse dose-réponse, une augmentation du risque de 12 % sans tenir compte du statut ménopausique et de 22 % chez les femmes après la ménopause (pour une augmentation de 100 g/jour, 11 études de cohorte). Toutefois et à l'inverse des travaux de Taylor, cette

association est nulle chez les femmes avant la ménopause. Pour la consommation de charcuteries, elle observe une absence d'association.

➤ **CONCLUSION**

**Ces données encore peu nombreuses ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de charcuteries et cancer du sein (niveau de preuve « non concluant »). Pour la consommation de viandes rouges, le niveau de preuve de l'augmentation du risque de cancer du sein est « suggéré ».**

- **Viandes rouges et charcuterie et risque de cancer du rein**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Aucune donnée portant sur la consommation de viandes rouges et charcuteries et le risque de cancer du rein n'est présentée dans le rapport du WCRF/AICR de 2007.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Trois méta-analyses ont été conduites (Alexander, 2009 ; Faramawi, 2007 ; Lee, 2008). L'étude de Faramawi conclut à une augmentation significative du risque associée à la consommation de viandes rouges (27 %, comparaison consommation la plus élevée *versus* la plus faible, 6 études cas-témoins) et de charcuteries (20 %, comparaison de la consommation la plus élevée *versus* la plus faible, 4 études cas-témoins). L'analyse poolée de Lee (13 études de cohorte) met en évidence une absence d'association entre la consommation de viandes rouges et charcuteries et le risque de cancer du rein. Pour l'étude d'Alexander (rapportant des liens d'intérêt), les méta-analyses sur les quatre études de cohorte (comparaison consommation la plus élevée *versus* la plus faible) montrent une absence d'effet de la consommation de viandes rouges et une augmentation significative de 19 % associée à la consommation de charcuteries.

➤ **CONCLUSION**

**Ces données contradictoires ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de viandes rouges et de charcuteries et risque de cancer du rein (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Viandes rouges et charcuterie et risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire**

Un niveau de preuve « non concluant » a été établi pour l'association entre la consommation de viandes rouges ou de charcuteries et le risque de cancer de l'endomètre dans le CUP publié en 2013 (WCRF/AICR, 2013) et le risque de cancer de l'ovaire dans le rapport du CUP 2014 (WCRF/AICR, 2014a).

- **Résumé**

- **Viande rouge et cancers**

Localisations de cancer	Relation et niveau de preuve des rapports WCRF/AICR les plus récents (CUP ou à défaut le rapport 2007)	Synthèse des résultats des nouvelles études : méta-analyse, analyse poolée ou essai d'intervention	Conclusions
Colorectal	↗ convaincant (2011)	1 MA <sub>PRO, ICL</sub> : ↗ 1 MA <sub>PRO</sub> : ↗	↗ convaincant
Pancréas	↗ suggéré (2012)	1MA <sub>PRO</sub> : ↗ (Homme) 1MA <sub>PRO</sub> : NS	↗ suggéré
Poumon	↗ suggéré (2007)	1MA <sub>PRO</sub> : ↗	↗ suggéré
Œsophage	↗ suggéré (2007)	1MA <sub>PRO</sub> : NS 1MA <sub>OBS</sub> : ↗ (adénocarcinome) 1MA <sub>PRO</sub> : ↗	Non concluant
Prostate	Pas de niveau de preuve	1 MA <sub>PRO</sub> : NS	Non concluant
Vessie	Pas de niveau de preuve	1MA <sub>OBS</sub> : ↗	↗ suggéré
Sein	Pas de niveau de preuve	1MA <sub>PRO</sub> : ↗ ↗ après la ménopause NS avant la ménopause 1MA <sub>PRO</sub> : ↗ avant la ménopause	↗ suggéré
Rein	Pas de niveau de preuve	1MA <sub>CT</sub> : ↗ 1AP <sub>PRO</sub> : NS 1MA <sub>PRO</sub> : NS	Non concluant
Endomètre	Non concluant (2013)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Ovaire	Non concluant (2014)	Pas de nouvelles études	Non concluant

Pour l'association entre le cancer colorectal et la consommation de viandes rouges, les données postérieures aux rapports du WCRF/AICR confirment le niveau de preuve « convaincant ». Pour les cancers du pancréas, du poumon, les données ultérieures aux rapports du WCRF/AICR de 2007 confirment les conclusions initiales, avec un niveau de preuve qui reste « suggéré ». Les résultats des nouvelles méta-analyses concernant le cancer de l'œsophage ne permettent pas de conclure (niveau de preuve « non concluant »).

Pour le cancer de la vessie et du sein, aucune donnée n'est disponible dans les rapports du WCRF/AICR, les données publiées permettent de qualifier de « suggéré » l'association avec la consommation de viandes rouges.

Pour les cancers de la prostate et du rein aucune donnée n'est disponible dans les rapports du WCRF/AICR, les données publiées encore peu nombreuses et/ou contradictoires ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de viandes rouges et ces cancers. Pour le cancer de l'endomètre et celui de l'ovaire, les données dans les rapports CUP ne permettent pas de conclure. Aucune étude n'a été publiée depuis pour ces différents sites.

## ➤ Charcuterie et cancers

Localisations de cancer	Relation et niveau de preuve des rapports WCRF/AICR les plus récents (CUP ou à défaut le rapport 2007)	Synthèse des résultats des nouvelles études : méta-analyse, analyse poolée ou essai d'intervention	Conclusions
Colorectal	↗ convaincant (2011)	1 MA <sub>PRO, ICL</sub> : ↗	↗ convaincant
Pancréas	↗ suggéré (2012)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↗	↗ suggéré
Poumon	↗ suggéré (2007)	1 MA <sub>OBS</sub> : NS	Non concluant
Œsophage	↗ suggéré (2007)	2 MA <sub>OBS</sub> : ↗ 1 MA <sub>PRO</sub> : NS	Non concluant
Estomac	↗ suggéré (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↗	↗ suggéré
Prostate	↗ suggéré (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↗ (à la limite de la significativité)	Non concluant
Vessie	Pas de niveau de preuve	1 MA <sub>OBS</sub> : ↗ (à la limite de la significativité)	Non concluant
Sein	Pas de niveau de preuve	1 MA <sub>PRO</sub> : NS	Non concluant
Rein	Pas de niveau de preuve	1 MA <sub>CT</sub> : ↗ 1 MA <sub>PRO</sub> : NS 1 MA <sub>PRO</sub> : ↗	Non concluant
Endomètre	Non concluant (2013)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Ovaire	Non concluant (2014)	Pas de nouvelles études	Non concluant

Pour l'association entre le cancer colorectal et la consommation de charcuteries, les données postérieures aux rapports du WCRF/AICR confirment le niveau de preuve « convaincant ». Pour les cancers du pancréas et de l'estomac, les données ultérieures aux rapports du WCRF/AICR confirment les conclusions initiales, avec un niveau de preuve qui reste « suggéré ». Pour le cancer de l'œsophage, du poumon et de la prostate, les données postérieures aux rapports du WCRF/ AICR suggèrent un niveau de preuve « non concluant ». Pour les cancers de la vessie, du sein et du rein aucune donnée n'est disponible dans les rapports du WCRF/AICR quant à l'association entre consommation de charcuteries et ces cancers. Les données publiées depuis ne permettent pas de conclure et le niveau de preuve est qualifié de « non concluant » pour le cancer de la vessie, du sein et du rein.

Pour le cancer de l'endomètre et de l'ovaire, les données dans les rapports CUP ne permettent pas de conclure. Aucune étude n'a été publiée depuis pour ces différents sites.

### d) Sel et aliments salés

Les apports alimentaires en sel (chlorure de sodium) peuvent avoir plusieurs origines : la consommation de sel de table (ajout pendant la cuisson ou pendant le repas), d'aliments naturellement salés et d'aliments salés au cours de la transformation incluant la conservation par salaison. Si la consommation d'aliments conservés par salaison est importante dans certains pays tels que le Japon ou le Portugal, ce n'est pas le cas dans la plupart des pays d'Europe et d'Amérique du Nord, et notamment en France.

- **Exposition en France**

Il est recommandé de ne pas consommer plus de 6 g de sel par jour pour un adulte (PNNS, 2011). En France, chez les adultes, la moyenne des apports totaux en sel est estimée à 8,5 g/jour d'après l'étude ENNS (USEN, 2007). Les hommes ont des apports supérieurs à ceux des femmes : 9,9 g/jour contre 7,1 g/jour. Deux tiers des hommes et un quart des femmes ont des apports supérieurs à 8 g/jour. Près d'un quart des hommes et 5 % des femmes ont des apports supérieurs à 12 g/jour. Ces fréquences ne varient pas avec l'âge chez les adultes. Les données de l'étude Nutrinet-Santé montrent qu'il n'existe pas de différence d'apports en sel en fonction du revenu du foyer. Les apports semblent plus élevés chez les agriculteurs (UREN, 2010).

Entre 1999 et 2007, les apports en sel de la population adulte, provenant des aliments (hors sel ajouté), ont diminué en moyenne de 5,2 % d'après l'étude INCA2 (Afssa, 2009).

En France, on estime que le pain (et les biscottes), les charcuteries, les plats composés, les fromages, les soupes et bouillons, les pizzas, les quiches et les pâtisseries salées, la pâtisserie et les gâteaux, les sandwiches et les viennoiseries sont par ordre décroissant les principaux vecteurs de sel (Afssa, 2009).

- **Mécanismes**

Le rôle du sel a été largement discuté dans la littérature et même s'il n'y a pas de conclusion définitive, plusieurs hypothèses mécanistiques peuvent être proposées pour expliquer l'effet d'un apport en sel élevé sur le risque de cancer de l'estomac. Les concentrations intragastriques de sodium élevées peuvent induire une inflammation des muqueuses, qui dans le cadre d'une exposition chronique, va augmenter la prolifération des cellules épithéliales et augmenter le risque de mutations endogènes (Furihata, 1996). La consommation élevée de sodium semble aussi changer la viscosité du mucus (Tatematsu, 175) et ainsi favoriser l'accès à la muqueuse et l'action de composés carcinogènes dont les composés N-nitrosés. Enfin, cette modification de la viscosité du mucus va aussi faciliter la colonisation par *Helicobacter pylori*, un facteur de risque reconnu de cancer gastrique impliqué dans la progression des lésions préneoplasiques (Fox, 1999).

- **Sel, aliments salés et cancer de l'estomac**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les résultats concernant la consommation de sel total ou d'aliments salés issus des méta-analyses réalisées dans le cadre du rapport du WCRF/AICR en 2007 (WCRF/AICR, 2007) sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer de l'estomac. Pour la consommation de sel total, deux études de cohorte sont incluses dans une méta-analyse dose-réponse avec une augmentation de 8 % à la limite de la significativité (pour 1 g/jour). La méta-analyse des neuf

études cas-témoins ne montre pas d'association entre la consommation de sel total et le risque de cancer de l'estomac. Les données sur les aliments salés avec une méta-analyse de quatre études cas-témoins montrent un risque quintuplé de cancer de l'estomac par portion/jour. Toutefois, les méta-analyses des études de cohorte qui portent sur la préférence des aliments salés ou la consommation d'aliments salés ne montrent pas d'association significative. Le niveau de preuve global est jugé « probable » par le WCRF et l'AICR sur la base de ces différents éléments et de la prise en compte de la plausibilité mécanistique.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis la publication de ce rapport, une méta-analyse sur le lien entre la consommation de sel et le risque de cancer de l'estomac a été conduite (D'Elia, 2012). Cette méta-analyse, incluant sept études de cohorte, conclut à une augmentation significative du risque de cancer de l'estomac. Cette augmentation du risque est de 68 % et de 41 % pour respectivement une consommation la plus élevée ou modérée par rapport à une consommation la plus faible.

➤ **CONCLUSIONS**

**Ces éléments permettent de conclure à une augmentation du risque de cancer de l'estomac associée à la consommation de sel ou d'aliments salés avec un niveau de preuve «probable».**

• **Résumé : sel et cancers**

Localisations de cancer	Relation et niveau de preuve des rapports WCRF/AICR les plus récents (CUP ou à défaut le rapport 2007)	Synthèse des résultats des nouvelles études : méta-analyse, analyse poolée ou essai d'intervention	Conclusions
Estomac	↗ probable (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↗	↗ probable

MA: méta-analyse; PRO: études d'observations prospectives (cohortes et/ou cas-témoins nichés)

Les résultats épidémiologiques et les hypothèses mécanistiques sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer de l'estomac associée à la consommation de sel ou aliments salés avec un niveau de preuve « probable ».

**e) Compléments alimentaires à base de bêta-carotène**

D'après la directive européenne 2002/46/CE, les compléments alimentaires sont « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un

compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ».

Ils sont constitués d'un ou de plusieurs composés parmi lesquels peuvent figurer les vitamines, minéraux, extraits de végétaux, acides aminés ou acides gras.

Le bêta-carotène est un pigment de la famille des caroténoïdes, précurseur de la vitamine A.

En France, d'après l'arrêté du 6 mai 2006, les apports en bêta-carotène présent dans les compléments alimentaires ne doivent pas dépasser 800 µg d'équivalent rétinol par jour (soit 4,8 mg/ jour de bêta-carotène, si l'on considère un facteur de conversion 1/6 pour le passage du rétinol alimentaire en vitamine A).

En France, la distinction est faite d'un point de vue réglementaire entre les compléments alimentaires à base de bêta-carotène (définis ci-dessus) et les médicaments en contenant. Cette distinction n'est pas faite dans d'autres pays comme aux États-Unis. De ce fait, les doses de bêta-carotène ingérées par la supplémentation peuvent varier d'une étude à l'autre et d'un pays à l'autre. En outre, plusieurs des études présentées ci-dessous correspondent à des essais d'intervention dans le cadre desquelles des doses plus ou moins élevées ont été administrés aux participants.

- **Exposition en France**

D'après l'enquête représentative de la population française INCA2 de 2006, près de 20 % des adultes français consomment au moins un complément alimentaire au cours de l'année précédente et un peu plus de 11 % au cours des sept jours de l'étude (Afssa, 2009). Cette pratique est fortement associée au sexe, les femmes étant deux fois plus nombreuses que les hommes à consommer des compléments alimentaires. La consommation augmente avec le niveau d'éducation et ce plus nettement chez les femmes.

Dans une étude publiée en 2013 sur près de 80 000 adultes français participant à la cohorte Nutrinet-Santé (75 % de femmes), 1,7 % consomment des compléments alimentaires à base de bêta-carotène. Cette proportion n'est pas plus faible chez les fumeurs (par rapport aux non-fumeurs ou ex-fumeurs) (Pouchieu, 2013). Cette étude, non représentative de la population française car basée sur une cohorte de volontaires est la seule à présenter des données récentes spécifiques sur la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène.

- **Mécanismes**

Les mécanismes suivants semblent être impliqués dans l'augmentation de risque de certaines localisations de cancer associée à une supplémentation en bêta-carotène. Le bêta-carotène à fortes doses aurait un effet co-cancérigène en augmentant l'activation de pro-cancérogènes du tabac

en molécules cancérogènes via l'activation des enzymes de phase I du métabolisme des xéno-biotiques, telles que les cytochromes P450. De plus, le bêta-carotène exercerait un effet pro-oxydant car l'activation de ces enzymes s'accompagne de la production de radicaux libres (Paolini, 2003). En outre, la présence concomitante des radicaux libres issus de la fumée de cigarette et de bêta-carotène résulte en un clivage de celui-ci en nombreux composés instables, qui peuvent ensuite intervenir dans un processus d'oxydation. Les modèles animaux suggèrent que le bêta-carotène à faible dose pourrait être protecteur vis-à-vis d'altération du gène suppresseur de tumeur P53 induites par la fumée de tabac, alors que des fortes doses de bêta-carotène promouvraient ces altérations. Enfin, combiné au condensat de fumée de cigarette, le bêta-carotène pourrait contribuer à réduire l'expression d'une protéine de réponse au stress cellulaire (hème oxygénase 1), réduction associée à une moindre production d'agents empêchant la prolifération cellulaire (Brambilla, 2008). Le contact direct de la fumée de tabac avec les tissus de certains organes comme le poumon ou l'estomac pourrait expliquer pourquoi ces localisations sont plus susceptibles d'être affectées par l'interaction délétère entre tabagisme et supplémentation en bêta-carotène.

- **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer du poumon**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les résultats concernant la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène issus des études d'intervention et des méta-analyses réalisées dans le cadre du rapport WCRF/AICR 2007 sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer du poumon chez les fumeurs (WCRF/AICR, 2007). Dans ce rapport de 2007, trois essais d'intervention sont inclus dans la méta-analyse sur les six études répertoriées (5 essais d'intervention et une étude de cohorte). La méta-analyse en elle-même n'est pas significative. Notamment, elle n'inclut pas les résultats de l'essai CARET (Omenn, 1996/11/6) qui montre que la consommation de compléments alimentaires en bêta-carotène à fortes doses (30 mg/jour, associée à du rétinyl-palmitate) est associée à une augmentation du risque de cancer du poumon (28 % d'augmentation de risque), chez des sujets exposés à des cancérogènes comme le tabac ou l'amiante. Néanmoins, l'évaluation a pris en compte l'ensemble de ces essais, et le niveau de preuve global a été jugé « convaincant » par le WCRF/AICR, qui a donc conclu à une augmentation de risque de cancer du poumon chez les fumeurs associée à la prise de compléments alimentaires de bêta-carotène à fortes doses (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis la publication de ce rapport, cinq méta-analyses d'essais d'intervention ont été conduites ((Bardia, 2008) (4 essais) ; (Druesne-Pecollo, 2010) (8 essais) ; (Gallicchio, 2008) (3 essais) ;

(Jeon, 2011) (2 essais) ; (Tanvetyanon, 2008) (4 essais)). Aucune étude ne montre de diminution du risque associée à la consommation de compléments alimentaires en bêta-carotène. En revanche, trois d'entre elles montrent une augmentation significative du risque ((Bardia, 2008) : augmentation de 12 % ; (Druesne-Pecollo, 2010) : augmentation de 13 % ; (Tanvetyanon, 2008) : OR=1,24) dans des populations constituées totalement ou partiellement de fumeurs. Un essai d'intervention a été publié postérieurement au rapport WCRF/AICR 2007 (Lin, 2009). Il a été mené sur une population de femmes à risque cardiovasculaire élevé et n'a pas mis en évidence de modification significative du risque de cancer du poumon chez les consommatrices de compléments alimentaires à base de bêta-carotène (50 mg/jour) associé à d'autres antioxydants (vitamines C et E). Cet essai est inclus dans la méta-analyse de Druesne-Pecollo, 2010.

#### ➤ CONCLUSION

**Ces différents résultats permettent de conclure avec un niveau de preuve « convaincant » à une augmentation de risque de cancer du poumon associée à la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène à fortes doses ( $\geq 20$  mg/jour) chez les fumeurs et les sujets exposés à l'amiante.**

- **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer de l'estomac**

#### ➤ Les conclusions du WCRF/AICR

La revue systématique de la littérature réalisée dans le cadre du rapport du WCRF/AICR de 2007 présente la méta-analyse de cinq essais randomisés, et n'observe pas d'association significative entre risque de cancer de l'estomac et supplémentation en bêta-carotène seul à fortes doses (20 mg/jour à 50 mg/jour) (augmentation non significative) (WCRF/AICR, 2007). Aucune conclusion n'est rapportée dans le rapport associé.

#### ➤ Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Deux méta-analyses d'essais d'intervention ont été publiées sur le lien entre supplémentation en bêta-carotène et risque de cancer de l'estomac ((Bjelakovic, 2008) (4 essais) ; (Druesne-Pecollo, 2010) (7 essais)) depuis le rapport du WCRF/AICR de 2007. L'article de Bjelakovic (Bjelakovic, 2008) ne montre aucune influence significative d'une supplémentation en bêta-carotène seul sur le risque de cancer de l'estomac (à des doses variant entre 6 et 30 mg/jour). La méta-analyse la plus récente (Druesne-Pecollo, 2010) portant sur des essais randomisés, où l'intervention consiste en une supplémentation en bêta-carotène seule et/ou avec d'autres antioxydants, ne montre aucune association significative dans la population générale (méta-analyse de 7 essais randomisés, dont certains sur des populations à risque). En revanche, une augmentation significative du risque de 34 % est observée pour la consommation de

compléments dont les doses de bêta-carotène (seul et en association) sont supérieures à 20 mg/jour. Cette méta-analyse observe également une augmentation du risque de cancer de l'estomac de 54 % chez les fumeurs et sujets exposés à l'amiante, associée à la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène (*versus* non consommateurs).

Aucun essai d'intervention ne présente de résultats sur le risque de cancer de l'estomac après le rapport WCRF/AICR 2007.

➤ **CONCLUSION**

**Ces différents résultats suggèrent une augmentation de risque de cancer de l'estomac associée à la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène à fortes doses (> 20 mg/jour), en particulier chez les fumeurs et les sujets exposés à l'amiante, avec un niveau de preuve « probable ».**

- **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer du sein**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les résultats des méta-analyses réalisées dans le cadre du rapport du CUP WCRF/AIRC 2010, à partir d'essais d'intervention et d'études prospectives d'observation portant sur le lien entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer du sein, ne permettent pas de conclure (WCRF/AICR, 2010). Depuis ce rapport, l'équipe de l'ICL, en charge des méta-analyses WCRF/AICR a publié une nouvelle méta-analyse basée sur deux études prospectives portant sur les relations entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer du sein après la ménopause (Aune, 2012b). Cette méta-analyse ne montre aucune association significative entre la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène à des doses supérieures à 5 mg/jour et le risque de cancer du sein.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Une méta-analyse de quatre essais d'intervention (Druesne- Pecollo, 2010), complémentaire de la méta-analyse d'études d'observation précédente (Aune, 2012b) n'observe aucune association significative entre supplémentation en bêta-carotène entre 6 et 30 mg/jour et risque de cancer du sein.

Cette étude ne présente pas d'analyses différenciées en fonction du statut ménopausique, ce qui ne permet pas de conclure spécifiquement quant à l'association entre prise de compléments à base de bêta-carotène et risque de cancers du sein avant ou après la ménopause.

➤ **CONCLUSION**

**Ces différents résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène, quelles que soient les doses, et risque de cancer du sein (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer de la prostate**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les revues systématiques réalisées dans le cadre du rapport WCRF/ AICR (2007) ne montrent aucune augmentation ou diminution de risque de cancer de la prostate avec les compléments alimentaires à base de bêta-carotène. Il est peu probable qu'une consommation de compléments alimentaires en bêta-carotène à fortes doses ( $\geq 20$  mg/jour) soit associée à une diminution du risque de cancer de la prostate. Par ailleurs, le niveau de preuve est insuffisant pour conclure à un potentiel effet nocif de ce type de supplémentation.

Aucun effet, ni protecteur ni délétère, d'une complémentation à base de bêta-carotène vis-à-vis du risque de cancer de la prostate n'a donc été mis en évidence (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Deux méta-analyses d'essais d'intervention ((Druesne-Pecollo, 2010) (5 essais) ; (Jiang, 2010) (3 essais)) et une méta-analyse portant sur un essai d'intervention, une étude de cohorte et une étude cas-témoin (Stratton, 2011), réalisées depuis la rédaction du rapport WCRF/AICR 2007, ne montrent aucun effet significatif de la supplémentation en bêta-carotène sur le risque de cancer de la prostate.

Un essai d'intervention (Neuhouser, 2009) non inclus dans la méta-analyse de Druesne-Pecollo, 2010 a été conduit depuis le rapport WCRF/AICR 2007 chez des fumeurs ou anciens fumeurs, avec une supplémentation quotidienne en bêta-carotène (30 mg/ jour) et rétinyl-palmitate pendant sept ans. Il ne met pas en évidence de modification significative du risque, à l'exception d'une diminution significative du risque de cancer de la prostate non agressif, portant seulement sur 96 cas.

En 2014, le rapport CUP prostate a été publié. Aucune méta-analyse n'a pu être réalisée sur la supplémentation en bêta-carotène en lien avec le cancer de la prostate. Sur la base des études de cohorte et des essais d'intervention identifiés dans la SLR, aucun effet ni protecteur ni délétère de la prise de compléments alimentaires à base de bêta-carotène (à 20, 30 et 50 mg/jour) vis-à-vis du cancer de la prostate n'a été identifié.

- **CONCLUSION**

**Ces différents résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer de la prostate (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer de la peau**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Le rapport du WCRF/AICR de 2007 conclut à un effet (augmentation ou diminution) improbable de la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène (à des doses de 30 à 50 mg/ jour) sur le risque de cancer de la peau (hors mélanome). En effet, la méta-analyse de trois études d'intervention selon le type de cancer (carcinome basocellulaire, carcinome spinocellulaire) ne montre aucune association significative entre la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et le risque de cancer de la peau (non mélanome). Pour les mélanomes, aucune méta-analyse n'a été faite, mais deux études d'intervention décrites dans la revue systématique de la littérature s'y intéressant ne montrent aucune association (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Seule une méta-analyse d'essais d'intervention (Druesne-Pecollo, 2010) a été conduite depuis et confirme ces résultats : elle porte sur quatre essais randomisés pour les cancers de la peau, et ne montre aucune diminution ni augmentation de risque significative chez les consommateurs de compléments alimentaires à base de bêta-carotène par rapport aux non-consommateurs pour les mélanomes et les cancers de la peau autres que mélanomes (carcinomes basocellulaires et carcinomes à cellules squameuses).

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, seuls les résultats d'un essai randomisé (SU.VI.MAX (Herberg, 2010)) ont été publiés (pris en compte dans la méta-analyse de Druesne-Pecollo, 2010). Ils mettent en évidence une augmentation du risque de cancer de la peau (tous types confondus dont mélanome) chez des femmes de plus de 35 ans supplémentées avec un mélange de bêta-carotène (6 mg/jour) et d'autres antioxydants. Cet effet ne se retrouve pas chez les hommes. Une analyse des résultats de cet essai comprenant les cinq années suivant la fin de la supplémentation (Ezzedine, 2010) ne montre aucun effet significatif de la consommation de complément alimentaire à base de bêta-carotène sur le risque de cancer de la peau après la fin de la supplémentation.

- **CONCLUSION**

**Ces différents résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer de la peau (tous types) (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer du pancréas**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

La méta-analyse décrite dans la revue de la littérature réalisée par les équipes du WCRF/AICR pour le rapport de 2007 porte sur trois essais d'intervention. Aucune association significative n'est observée avec la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et le risque de cancer du pancréas. Cependant, aucune conclusion ne figure dans le rapport de 2007 (WCRF/AICR, 2007). Dans le cadre de la revue systématique du CUP parue en 2012 (WCRF/AICR, 2012), un autre essai décrit ci-après a été identifié (Lin, 2009). Toutefois, aucune méta-analyse n'est faite et aucun niveau de preuve n'a été proposé par le WCRF/AICR dans ce rapport.

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, deux méta-analyses d'essais d'intervention se sont intéressées au risque de cancer du pancréas ((Bjelakovic, 2008) (2 essais) ; (Druesne-Pecollo, 2010) (4 essais)). Pour une consommation de compléments à base de bêta-carotène à des doses variant entre 20 et 30 mg/jour, associée ou non à d'autres antioxydants, aucune association significative n'a pu être observée dans ces deux études.

Un essai d'intervention publié en 2009 (Lin, 2009) et mené chez des femmes, n'observe pas d'association significative entre le risque de cancer du pancréas et la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène (associé à de la vitamine C).

- **CONCLUSION**

**Ces différents résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer du pancréas (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer colorectal**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

En 2007, la revue systématique de la littérature ne permettait pas la réalisation d'une méta-analyse sur les associations entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer colorectal. Le niveau de preuve est jugé « non concluant ». Seuls deux essais randomisés sont disponibles, n'observant aucune association significative (WCRF/AICR, 2007). Aucune mention n'est faite au sujet des compléments alimentaires à base de bêta-carotène dans la revue systématique de la littérature de 2010 parue dans le cadre du rapport du CUP (WCRF/AICR, 2011).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/ AICR**

Depuis le rapport de 2007, quatre méta-analyses d'essais d'intervention ont été conduites (Bjelakovic, 2008) (3 essais) ; (Druesne-Pecollo, 2010) (7 essais) ; (Cooper, 2010) (3 essais) ; (Papaioannou, 2011) (3 essais) : aucune ne montre d'association significative entre la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer colorectal.

Depuis 2007, un essai randomisé (Lin, 2009) n'a pas observé d'association chez des femmes à haut risque cardiovasculaire.

Ces études ne présentent pas d'analyses par sous-localisations (côlon, rectum), ce qui ne permet donc pas de conclure spécifiquement

quant à l'association entre prise de compléments à base de bêta-carotène et risque de cancers du côlon ou du rectum.

➤ **CONCLUSION**

**Ces différents résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer colorectal (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer de la vessie**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Aucune méta-analyse n'a été conduite par les équipes du WCRF/ AICR en 2007 sur la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et le risque de cancer de la vessie. Trois essais randomisés n'ont observé aucune association significative (WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis 2007, une méta-analyse (Bardia, 2008) de ces trois essais d'intervention ne montre pas d'association significative avec le risque de cancer de la vessie.

Aucun essai d'intervention n'a été conduit depuis 2007.

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer de la vessie (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer du rein**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Deux essais d'intervention figurent dans la revue systématique de la littérature de 2007 du rapport WCRF/AICR. Aucune ne montre d'association significative avec le risque de cancer du rein, mais aucune méta-analyse n'a été conduite (WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune méta-analyse ni analyse poolée n'a été conduite postérieurement à cette revue, ni aucun essai randomisé indiquant des résultats sur le cancer du rein.

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer du rein (niveau de preuve « non concluant »).**

• **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer de l'œsophage**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Aucune donnée portant sur la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et le risque de cancer de l'œsophage n'est présentée dans le rapport du WCRF/AICR de 2007.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Une méta-analyse réalisée par Bjelakovic portant sur deux essais randomisés, ne montre pas d'association significative entre la consommation de compléments alimentaire à base de bêta-carotène (seul) et le risque de cancer de l'œsophage (Bjelakovic, 2008).

Un essai randomisé (Wright, 2007) ne montre pas d'association significative entre la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et le risque de cancer de l'œsophage dans une population de fumeurs.

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer de l'oesophage (niveau de preuve « non concluant »).**

• **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer de l'ovaire**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Une méta-analyse de trois études de cohorte a été conduite dans le cadre du CUP WCRF/AICR, 2014 et n'a montré aucune association entre apports en bêta-carotène (alimentation et compléments alimentaires) et risque de cancer de l'ovaire (WCRF/AICR, 2014a).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune méta-analyse et analyse poolée n'a été réalisée depuis, et aucune association avec le risque de cancer de l'ovaire n'est observée dans un essai randomisé (Lin, 2009).

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de compléments alimentaires à base de bêtacarotène et risque de cancer de l'ovaire (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Compléments alimentaires à base de bêtacarotène et risque de cancer de la bouche, du larynx, du pharynx**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Aucune donnée portant sur la consommation de compléments alimentaires à base de bêtacarotène et le risque de cancer de la bouche, du larynx ou du pharynx n'est présentée dans le rapport du WCRF/AICR de 2007.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune méta-analyse et analyse poolée n'a été publiée depuis le rapport de 2007.

En revanche, un essai d'intervention (Wright, 2007) mené chez des fumeurs observe une diminution du risque de cancer du larynx chez une population d'hommes fumeurs, malgré un faible nombre de cas (n=24), pendant les deux premières années de l'intervention. Aucune association n'est observée avec le risque de cancer de la cavité orale/pharynx.

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de compléments alimentaires à base de bêtacarotène et risque de cancers de la bouche, du pharynx ou du larynx (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Compléments alimentaires à base de bêtacarotène et risque de cancer de l'utérus**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Aucune donnée portant sur la consommation de compléments alimentaires à base de bêtacarotène et le risque de cancer de l'utérus n'est présentée dans le rapport du WCRF/AICR de 2007.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune méta-analyse et analyse poolée n'a été réalisée depuis le rapport de 2007.

Aucune association significative n'est observée entre la consommation de compléments alimentaire à base de bêta-carotène et le risque de cancer de l'utérus dans un essai randomisé (Lin, 2009).

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer de l'utérus (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer de la tête et du cou**

➤ **Les conclusions du WCRF**

Aucune donnée portant sur la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et le risque de cancer de la tête et du cou n'est présentée dans le rapport du WCRF/AICR de 2007.

Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Une analyse poolée de quatre études cas-témoin (Li, 2012) ne montre pas d'association avec le risque de cancer de la tête et du cou.

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer de la tête et du cou (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de lymphome non Hodgkinien**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Aucune donnée portant sur la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et le risque de lymphome non hodgkinien n'est présentée dans le rapport du WCRF/AICR de 2007.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Un essai randomisé (Lin, 2009) portant sur des sujets à haut risque vasculaire a observé une diminution du risque de lymphome non hodgkinien de 54 % associé à la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène (50 mg/jour), sur seulement 32 cas de cancer.

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de lymphome non hodgkinien (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer (toute localisation)**

Deux méta-analyses de quatre et deux essais d'intervention (Bardia, 2008 ; Druesne-Pecollo, 2010) ont observé une augmentation du risque de cancer de 10 % et 8 % (respectivement), toutes localisations confondues, chez les fumeurs et chez des sujets exposés à l'amiante, non observable dans la population générale. Une troisième méta-analyse de trois essais randomisés (Jeon, 2011) ne montre pas d'association avec le risque de cancer au global en population générale.

Dans l'essai d'intervention de Lin (Lin, 2009), aucune association significative n'est observée entre supplémentation en bêta-carotène et risque de cancer toutes localisations confondues.

Une méta-analyse d'essais d'intervention (Bardia, 2008) met en évidence une augmentation du risque de cancers lié au tabac (poumon, tête et cou, tractus gastro-intestinal haut, vessie) de 14 % dans la population totale d'étude (sur 5 essais dont certains portaient exclusivement sur des fumeurs).

Cette même méta-analyse d'essais d'intervention (Bardia, 2008) s'intéresse aussi au risque de cancer du tractus gastro-intestinal haut, mais ne montre pas d'association significative (sur 4 essais).

Une méta-analyse de quatre essais d'intervention (Bjelakovic, 2008) qui porte sur le risque de cancer gastro-intestinal n'observe aucune association significative avec la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène.

## ● Résumé : bêta-carotène et cancers

Localisations de cancer	Relation et niveau de preuve des rapports WCRF/AICR les plus récents (CUP ou à défaut le rapport 2007)	Synthèse des résultats des nouvelles études : méta-analyse, analyse poolée ou essai d'intervention	Conclusions
Poumon	↗ Convaincant (2007) [hautes doses : ≥ 20 mg/jour, chez les fumeurs et sujets exposés à l'amiante]	3 MA <sub>EI</sub> : ↗ et 2 MA <sub>EI</sub> : NS [population générale] 3 MA <sub>EI</sub> : ↗ [fumeurs] 1 EI : NS [femmes à risque cardiovasculaire élevé]	↗ Convaincant [fumeurs, sujets exposés à l'amiante, fortes doses]
Estomac	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA <sub>EI</sub> : NS 1 MA <sub>EI</sub> (plus récente) : ↗ [doses > 20 mg/jour, tous sujets, en particulier fumeurs et exposés à l'amiante]	↗ Probable [fumeurs, sujets exposés à l'amiante, fortes doses]
Sein	Non concluant (2010)	1 MA <sub>PRO, ICL</sub> : NS 1 MA <sub>EI</sub> : NS	Non concluant
Prostate	↘ : improbable (2007) ↗ : Non concluant (2007)	3 MA (2 MA <sub>EI</sub> et 1 MA <sub>EI+OBS</sub> ) : NS 1 EI : ↘ [cancer de la prostate non-agressif]	Non concluant
Peau	Mélanome : pas de niveau de preuve Non-mélanome : ↗ ou ↘ improbable (2007)	1 MA <sub>EI</sub> : NS, tous cancers de la peau y compris mélanome, étudiés séparément 1 EI : ↗ tous cancers de la peau regroupés, dont mélanome [femmes > 35 ans, mélange bêta-carotène et autres antioxydants] + Étude postsupplémentation : NS	Non concluant
Pancréas	Pas de niveau de preuve (2012)	2 MA <sub>EI</sub> : NS 1 EI : NS	Non concluant
Côlon-rectum	Non concluant (2007)	4 MA <sub>EI</sub> : NS 1 EI : NS [femmes à risque cardiovasculaire élevé]	Non concluant
Vessie	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA <sub>EI</sub> : NS	Non concluant
Rein	Pas de niveau de preuve (2007)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Œsophage	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA <sub>EI</sub> : NS 1 EI : NS [fumeurs]	Non concluant
Ovaire	Pas de niveau de preuve (2014)	1 EI : NS	Non concluant
Bouche/pharynx/larynx	Pas de niveau de preuve (2007)	1 EI : ↘ pour le larynx [hommes fumeurs], NS pour cavité orale et pharynx	Non concluant
Utérus	Pas de niveau de preuve (2007)	1 EI : NS	Non concluant
Tête et cou	Pas de niveau de preuve (2007)	1 AP <sub>CT</sub> : NS	Non concluant
Lymphome non hodgkinien	Pas de niveau de preuve (2007)	1 EI : ↘ [50 mg/jour et sujets à haut risque vasculaire]	Non concluant

MA : méta-analyse; AP : analyse poolée; PRO : études d'observations prospectives (cohortes et/ou cas-témoins nichés); OBS : études d'observations (prospectives et cas-témoins); CT : études cas-témoins; EI : essai d'intervention; NS : non significatif; ICL : Imperial College London

## ● Conclusion

Les résultats des nouvelles méta-analyses postérieures aux rapports du WCRF/AICR 2007 et CUP de 2010, 2011, 2012, 2013 et 2014 confirment une augmentation de risque de cancer du poumon associée à la consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène à fortes doses, en particulier chez les fumeurs et les sujets exposés à l'amiante, avec un niveau de preuve « convaincant ». Ils suggèrent une augmentation de risque de cancer de l'estomac avec un niveau de preuve « probable ». Les résultats disponibles pour les autres localisations de cancer (sein, prostate, peau, pancréas, colorectal, vessie, rein, oesophage, ovaire, bouche/pharynx/ larynx, utérus, tête et cou et lymphome non hodgkinien) ne permettent pas de conclure (niveau de preuve « non concluant ») quant à la relation entre consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de ces différents cancers.

Contrairement à ce qui est indiqué dans l'Avis de l'EFSA (European Food Safety Authority ou Autorité européenne de sécurité des aliments) du 6 décembre 2012 dans lequel une erreur d'interprétation a été commise, les données épidémiologiques actuellement disponibles (et les méta-analyses qui en découlent comme celle de Druesne-Pecollo, 2010) ne permettent pas de conclure sur les effets des compléments alimentaires à doses nutritionnelles (autour de l'apport nutritionnel conseillé soit 18 mg/j maximum) sur le risque de cancers chez les fumeurs ou les sujets exposés à l'amiante. Les questions suivantes restent donc en suspens et de nouvelles études prospectives et essais d'intervention sont nécessaires pour investiguer ces aspects :

- Quel est l'effet des compléments alimentaires de bêta-carotène à doses nutritionnelles sur le risque de cancers, notamment chez les fumeurs et les personnes exposées à l'amiante ?
- À partir de quelle dose de tabac l'interaction délétère avec le bêta-carotène sur le risque de cancers est-elle observée ? Les fumeurs irréguliers sont-ils également concernés ?
- La consommation de compléments alimentaires de bêta-carotène et le tabagisme doivent-ils nécessairement être simultanés pour que l'interaction délétère observée sur le risque de cancer du poumon et de l'estomac se produise ?

## **2) Aliments ou comportements alimentaires réduisant le risque de cancer**

La consommation de fruits et légumes est associée à une réduction du risque de plusieurs cancers : bouche, pharynx, estomac et poumon (dans le cas des fruits seulement) (10). En outre, les fruits et surtout les légumes contribuent à la réduction du risque de prise de poids, de surpoids et d'obésité. Par ces effets, ils pourraient exercer un effet protecteur indirect vis-à-vis d'autres cancers. Les recommandations : consommer chaque jour au moins 5 fruits et légumes variés, frais, en conserve ou surgelés, crus ou cuits, pour atteindre au minimum 400 g par jour. On entend par légumes les légumes non féculents (pommes de terre...) et les légumes fruits (tels que tomates et concombres). Il faut aussi consommer chaque jour d'autres aliments contenant des fibres tels que les aliments céréaliers peu transformés (pain complet, flocons d'avoine) et les légumes secs.

L'allaitement est associé, chez la mère, à une diminution du risque de cancer du sein, avant et après la ménopause. De plus, chez les enfants qui ont été allaités, le risque de surpoids et

d'obésité est diminué. Il est donc recommandé aux femmes d'allaiter, si possible de façon exclusive, leur enfant jusqu'à l'âge de 6 mois.

En dehors de l'alimentation, l'activité physique s'associe à une diminution des risques de cancer du côlon (-18 à 29 %), de cancer du sein (après la ménopause) et de cancer de l'endomètre (10). Il est donc recommandé pour les adultes de pratiquer au moins 5 jours par semaine 30 minutes minimum d'activité physique d'intensité modérée (marche rapide...) ou de pratiquer 3 jours par semaine 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée (jogging...).

### **a) Activité physique**

L'activité physique (AP) se définit par tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense énergétique supérieure à celle de la dépense de repos. L'AP au sens large inclut tous les mouvements effectués dans la vie quotidienne et ne se réduit pas à la seule pratique sportive, qu'elle soit de loisirs ou de compétition. Elle intègre également l'AP pratiquée dans le cadre de la vie professionnelle, de la vie courante (activités ménagères, jardinage...) ou des transports (NACRe/INCa/DGS, 2009 ; WHO, 2010).

L'AP est en général exprimée par son intensité en unité d'équivalent métabolique ou « metabolic equivalent of task » (MET), sachant qu'1 MET correspond à la dépense énergétique d'un individu au repos, assis (estimée à environ 1 kcal par kg de poids corporel par heure). L'intensité d'une AP exprimée en MET correspond donc à son intensité rapportée à la dépense de repos. Ainsi, différentes intensités d'AP sont définies (Norton, 2010) :

- Très faible intensité : 1 à 1,5 MET (inférieure ou égale à une fois et demie la dépense de repos) ;
- Faible intensité : 1,6 à moins de 3 MET ;
- Intensité modérée : 3 à moins de 6 MET ;
- Intensité forte (ou soutenue) : 6 MET et plus, qui est parfois également différenciée en :
  - Forte intensité : 6 à moins de 9 MET,
  - Très forte intensité : 9 MET et plus.

Le profil d'AP d'une personne est défini comme le temps passé dans des activités physiques de différentes intensités. Dans les études épidémiologiques, la mesure de la dépense énergétique liée à l'AP d'une personne au cours d'une certaine période est déterminée par la combinaison de l'intensité, de la durée et de la fréquence des différents types d'AP pratiqués. La dépense

énergétique totale est fréquemment exprimée en MET.heure/semaine. Selon le profil d'AP évalué dans les études, les sujets sont classés selon trois niveaux d'AP : « bas », « modéré » ou « élevé ».

L'AP est répartie conventionnellement en quatre types : professionnelle, de loisirs, domestique (liée à la vie courante) et liée aux transports. Les études présentent l'ensemble (« AP totale » calculée comme la somme des quatre types) ou une partie des quatre types (« AP de tout type » qui est inférieure à l'AP totale du fait de son mode de calcul). Il est important de noter qu'un frein majeur à la réalisation de méta-analyses est la disparité des mesures entre les études dans l'évaluation de l'AP, que ce soit le type d'AP étudié ou la façon dont est définie un type d'AP. Enfin, la sédentarité, caractérisée par des activités d'intensité proche de la dépense énergétique de repos, c'est-à-dire d'intensité très faible (de 1 à 1,5 MET), est un facteur de plus en plus étudié. La sédentarité est distincte de l'inactivité physique qui représente le manque d'AP d'intensité au moins modérée ( $\geq 3$  MET). Les études montrent que la sédentarité et l'inactivité physique joueraient un rôle indépendant sur la santé.

- **Exposition en France**

Selon les enquêtes déclaratives réalisées en population générale en France depuis 2005 (DREES, 2011), entre six et huit adultes sur 10 pratiquent un niveau d'AP équivalent aux recommandations internationales pour le maintien de la santé, à savoir au moins 30 minutes d'AP d'intensité modérée par jour cinq jours par semaine. Cette proportion varie peu selon le sexe. En revanche, seuls entre trois et cinq adultes sur 10 ont un niveau élevé d'AP. Ce niveau est atteint par un plus grand nombre d'hommes que de femmes et d'individus ayant des professions « manuelles » (agriculteurs et ouvriers). La pratique d'une AP d'intensité élevée diminue en général avec l'âge chez les hommes tandis qu'elle est stable chez les femmes (DREES, 2011).

Concernant les activités sédentaires, les femmes passaient en moyenne en 2006 autant de temps devant la télévision que les hommes (environ 2 heures et 30 minutes par jour), mais moins devant un écran d'ordinateur dans le cadre des loisirs (49 min/ jour contre 72 min/jour chez les hommes). La durée passée devant la télévision augmente avec l'âge dans les deux sexes contrairement au temps passé devant l'ordinateur qui diminue avec l'âge (Afssa, 2009).

En France, la recommandation d'AP pour le maintien de la santé, diffusée dans le cadre du Programme national nutrition santé depuis 2001 (PNNS, 2011), est de pratiquer l'équivalent d'au moins 30 minutes par jour (soit 210 min/semaine) d'AP d'intensité modérée, c'est-à-dire d'intensité au moins équivalente à celle de la marche rapide. Ce niveau minimum d'AP correspond à une dépense énergétique totale de 10,5 MET.h/semaine.

Les recommandations internationales de l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2010 ; WHO, 2010) sont d'effectuer au minimum 30 minutes d'AP d'intensité modérée au moins cinq jours par semaine (soit 150 min/semaine), ce qui correspond à une dépense énergétique totale minimum de 7,5 MET.h/semaine, ou au moins 75 minutes d'AP d'intensité soutenue ou une combinaison équivalente d'activités d'intensité modérée et soutenue. Les activités peuvent être séquencées en périodes d'au moins 10 minutes. Il est également recommandé de pratiquer des activités de renforcement musculaire au moins deux fois par semaine, en plus des activités d'endurance.

- **Mécanismes**

Les principaux mécanismes qui pourraient expliquer l'effet bénéfique de l'AP sur le risque de cancers seraient liés à ses effets directs sur les taux circulants de diverses hormones et facteurs de croissance : diminution, entre autres, des taux plasmatiques d'insuline et d'IGF-1 qui sont augmentés en particulier par le surpoids et l'obésité et favorisent la prolifération cellulaire. L'AP contribue également, de manière indirecte, à la réduction du risque de cancers en réduisant le risque de surpoids ou d'obésité, en limitant la masse grasse et en favorisant la masse maigre.

L'AP pourrait diminuer spécifiquement le risque de cancer du côlon via l'accélération du transit intestinal, réduisant ainsi le temps d'exposition de la muqueuse digestive aux cancérogènes d'origine alimentaire. Concernant les cancers du sein après la ménopause et de l'endomètre, l'activité physique exercerait un rôle protecteur, notamment en diminuant le taux d'estrogènes et en stimulant l'immunité (augmentation du nombre et/ou de l'activité des macrophages et des lymphocytes). Concernant le cancer du sein avant la ménopause, des mécanismes biologiques plausibles autres que l'effet de l'AP sur la réduction pondérale et les taux circulants d'hormones stéroïdiennes sont proposés pour expliquer la réduction du risque associée à l'AP ; ils incluent l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, ainsi que la diminution des taux d'adipokines, du stress oxydatif et des marqueurs d'inflammation, ce qui augmenterait les fonctions immunitaires, diminuerait les voies de signalisation procarcinogènes et augmenterait les voies de signalisation anticarcinogènes (Wu, 2013).

Concernant le cancer du poumon, plusieurs mécanismes spécifiques sont avancés pour expliquer la diminution du risque avec l'AP : l'augmentation de la fonction pulmonaire, ayant pour conséquence de réduire les concentrations d'agents cancérigènes dans les poumons et leur durée d'interaction avec les voies aériennes et, éventuellement, des interactions gènes-activité physique et la réduction du stress oxydatif causé par la cigarette dans les tissus pulmonaires (Buffart, 2014 ; Tardon, 2005).

- **Activité physique et risque de cancer du côlon**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport du CUP WCRF/AICR 2011, les résultats issus des méta-analyses d'études prospectives concernant l'AP totale et le risque de cancer du côlon confirment les conclusions précédemment obtenues dans le rapport du WCRF/AICR de 2007. La pratique d'une AP est associée à une diminution significative du risque de cancer du côlon de 8 % pour une augmentation d'AP totale de 5 MET.h/jour (5 études avec cependant une hétérogénéité élevée de 80 %) (WCRF/AICR, 2011). Bien que les résultats soient limités ou hétérogènes par sous-types d'AP, les experts ont conclu que, globalement, la relation inverse entre l'AP et le risque de cancer du côlon concerne tous les types d'AP, avec un niveau de preuve « convaincant ».

Concernant l'AP de loisirs, la méta-analyse conduite dans le cadre du CUP de 2011 sur une relation dose-réponse était nouvelle par rapport au rapport de 2007. Elle montre une diminution significative du risque de cancer du côlon de 12 % associée à l'augmentation de 30 min/jour de l'AP de loisirs (2 études) et ceci de façon semblable pour le cancer du côlon proximal (3 études, diminution de 11 %) ou distal (3 études, diminution de 13 %). L'incrément de 30 min/jour d'AP a été choisi dans le CUP de 2011 car il correspond à la recommandation relative à la pratique d'AP émise par les experts du rapport de 2007 ; il est intéressant de noter qu'il correspond également aux recommandations françaises en termes d'AP (PNNS, 2011). Dans une seconde méta-analyse utilisant une unité différente, l'augmentation d'AP de loisirs de 5 MET.h/semaine est associée à une réduction de 2 % à la limite de la significativité du risque de cancer du côlon (5 études,  $I^2=52\%$ ) et de 8 % pour la sous-localisation du cancer du côlon distal (2 études, sans hétérogénéité) (WCRF/AICR, 2011).

Concernant l'AP professionnelle (7 études dont 2 études nouvellement identifiées), une méta-analyse sur une relation dose-réponse n'a pas pu être réalisée car les études ont comparé les niveaux d'AP les plus élevés aux niveaux les plus faibles. Toutefois, les études suggèrent une diminution du risque du cancer du côlon chez les individus physiquement les plus actifs comparés aux moins actifs, ce qui est également suggéré pour le cancer du côlon proximal (3 études) et du côlon distal (4 études).

Concernant l'AP domestique, deux nouvelles études ont été identifiées dans le CUP, mais aucune méta-analyse n'a pu être conduite en raison du faible nombre d'études.

Concernant l'AP de transport qui a été étudiée uniquement par la marche, cinq nouvelles études ont été identifiées dans le CUP, mais une méta-analyse n'a pas pu être conduite en raison du faible nombre d'études. Aucune conclusion n'a pu être apportée en raison de la disparité des mesures d'AP entre les études.

Quel que soit le type d'AP, les études ayant stratifié sur le sexe montrent que l'effet de l'AP sur le risque de cancer du côlon est plus fort chez l'homme que chez la femme.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis les données du CUP de 2011, une méta-analyse publiée en 2012, portant sur 12 études de cohorte et neuf études cas-témoins, a été réalisée sur l'AP de tout type et le risque de cancer du côlon et cette méta-analyse a différencié le côlon proximal et le côlon distal (Boyle, 2012). Les résultats de la méta-analyse des études de cohorte prospectives confirment que la diminution de risque chez les individus physiquement les plus actifs comparés aux moins actifs, est similaire selon la localisation proximale (22 %) ou distale (22 %) du côlon. Les méta-analyses regroupant les études de cohortes et les études cas-témoins montrent que la diminution de risque est également similaire entre les hommes (côlon proximal 29 %, côlon distal 26 %) et les femmes (côlon proximal 19 %, côlon distal 24 %). Ces données récentes comparant les niveaux élevés et faibles d'AP sont cohérentes avec les méta-analyses du WCRF/AICR.

➤ **CONCLUSION**

**Le niveau de preuve de la diminution du risque de cancer du côlon (proximal et distal de façon similaire) associée à la pratique d'une AP, quel que soit le type d'AP, est « convaincant ».**

• **Activité physique et risque de cancer du rectum**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le cadre du rapport WCRF/AICR de 2007, les résultats ont permis aux experts de conclure qu'il existe une relation inverse entre le risque de cancer colorectal et l'AP, mais qu'elle était plus faible pour le cancer du rectum que pour le cancer du côlon. Par la suite, les méta-analyses en relation dose-réponse réalisées dans le cadre du CUP de 2011 (3 études prospectives pour l'AP totale, un ensemble de 7 études prospectives pour l'AP de loisirs dans 2 méta-analyses utilisant deux unités différentes) ont montré une absence d'association significative concernant le cancer du rectum et l'AP. Les experts ont conclu à un niveau de preuve « non concluant » pour la relation entre l'AP et le risque de cancer du rectum (WCRF/AICR, 2011).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune méta-analyse et analyse poolée et aucun essai d'intervention n'ont été publiés sur l'AP et le risque de cancer du rectum depuis le rapport CUP de 2011.

➤ **CONCLUSION**

**Le niveau de preuve de l'association entre la pratique d'une AP et le risque de cancer du rectum est « non concluant ».**

- **Activité physique et risque de cancer du sein**

Depuis le rapport WCRF/AICR de 2007, les résultats du CUP sein ont été publiés en 2010. Du fait qu'il existe suffisamment de données disponibles sur le cancer du sein avant et après la ménopause et que les résultats conduisent à des conclusions différentes, les deux sont présentés ici séparément. Dans le CUP de 2010, aucune nouvelle méta-analyse postérieure à celle du rapport de 2007 n'a été conduite en raison de la disparité des mesures d'AP entre les études, mais de nouvelles études de cohorte ont été identifiées.

- **Activité physique et risque de cancer du sein avant la ménopause**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le CUP de 2010, le nombre total d'études de cohorte identifiées concernant l'AP et le risque de cancer du sein avant la ménopause est de cinq pour l'AP totale, quatre pour l'AP professionnelle, trois pour l'AP de loisirs et une pour l'AP domestique. Les résultats de ces études de cohortes évaluées dans le CUP sont hétérogènes, alors que les études cas-témoins évaluées dans le rapport de 2007 suggèrent une diminution du risque de cancer du sein avant la ménopause chez les femmes les plus actives comparées aux moins actives. Les experts ont conclu à une diminution du risque de cancer du sein avant la ménopause associée à une augmentation de l'AP, avec un niveau de preuve « suggéré » (WCRF/AICR, 2010).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis les données du CUP de 2010, une méta-analyse portant sur six études prospectives a été publiée sur l'AP de tout type et le risque de cancer du sein avant la ménopause (Wu, 2013). Cette méta-analyse a conclu à une diminution du risque de cancer du sein avant la ménopause de 23 % (faible hétérogénéité de 14 %) chez les femmes physiquement les plus actives comparées aux moins actives. Bien que la réduction du risque de cancer du sein avant la ménopause associée à l'AP puisse partiellement être attribuée à la réduction pondérale consécutive à l'AP, des mécanismes biologiques plausibles sont proposés.

- **CONCLUSION**

**La diminution du risque de cancer du sein avant la ménopause est associée à la pratique d'une AP avec un niveau de preuve « probable ».**

- **Activité physique et risque de cancer du sein après la ménopause**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le cadre du CUP de 2010, le nombre total d'études de cohorte identifiées concernant l'AP et le risque de cancer du sein après la ménopause est de deux pour l'AP totale, cinq pour l'AP

professionnelle, 11 pour l'AP de loisirs et une pour l'AP domestique. La méta-analyse des études de cohorte réalisée dans le rapport WCRF/ AICR de 2007 a montré que la pratique d'une AP de loisirs est associée à une diminution significative du risque de cancer du sein après la ménopause de 3 % pour une augmentation de 7 MET. heure/semaine (3 études de cohorte, sans hétérogénéité), avec un niveau de preuve « probable ». Ces résultats en faveur d'une diminution du risque de cancer du sein après la ménopause ont été confirmés par les nouvelles études de cohortes identifiées dans le CUP, n'ayant pas fait l'objet de nouvelles méta-analyses (WCRF/ AICR, 2010). Ainsi, les conclusions précédemment obtenues dans le rapport du WCRF/AICR de 2007 sont restées inchangées.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis les données du CUP de 2010, une méta-analyse portant sur 17 études prospectives a été publiée sur l'AP de tout type et le risque de cancer du sein après la ménopause (Wu, 2013). Cette méta-analyse a conclu à une diminution de risque du cancer du sein après la ménopause de 12 % (faible hétérogénéité de 18 %) chez les femmes les plus actives comparées aux moins actives.

➤ **CONCLUSION**

**Une diminution du risque de cancer du sein après la ménopause est associée à la pratique d'une AP, avec un niveau de preuve « probable ».**

• **Activité physique et risque de cancer de l'endomètre**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Concernant l'AP et le risque de cancer de l'endomètre, aucune méta-analyse dose-réponse n'a été possible dans le cadre du CUP publié en 2013 en raison de la disparité des mesures d'AP entre les études. Mais les nouvelles études prospectives identifiées dans le cadre du CUP comparant les niveaux d'AP élevés aux niveaux bas ont confirmé les résultats obtenus dans le rapport WCRF/AICR de 2007. Ainsi, les méta-analyses réalisées dans le cadre du CUP, comparant les niveaux élevés et bas d'AP, montrent une diminution de risque de cancer de l'endomètre de 21 % pour l'AP professionnelle (5 études de cohorte, hétérogénéité de 18 %) et de 20 % pour l'AP de loisirs après ajustement sur l'IMC (7 études de cohorte, hétérogénéité de 21 %). Les méta-analyses réalisées pour les niveaux élevés et bas de marche et de vélo principalement utilisés comme moyens de transport, d'activités sportives et d'AP d'intensité élevée ne montrent pas d'associations (hétérogénéité modérée à élevée). Les experts ont conclu à une diminution du risque de cancer de l'endomètre associée à un niveau élevé d'AP, avec un niveau de preuve « probable » (WCRF/AICR, 2013).

Concernant la sédentarité et le risque de cancer de l'endomètre, le CUP de 2013 a identifié trois études de cohortes (portant sur le temps assis considéré comme marqueur des habitudes sédentaires), alors que la sédentarité n'a pas été étudiée dans le rapport WCRF/AICR de 2007. Aucune méta-analyse dose-réponse n'a été possible en raison de la disparité des mesures du temps assis entre les études. Les résultats d'une méta-analyse montrent une augmentation du risque de cancer de l'endomètre de 46 % (sans hétérogénéité) associée au temps assis le plus élevé comparé au plus court, mais il est possible que cette augmentation soit liée à un biais de confusion par l'indice de masse corporelle. Les experts ont conclu à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre associée à un temps élevé de sédentarité, avec un niveau de preuve « suggéré » (WCRF/AICR, 2013).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune méta-analyse et analyse poolée et aucun essai d'intervention n'ont été publiés sur l'AP ou la sédentarité et le risque de cancer de l'endomètre depuis le rapport CUP de 2013.

➤ **CONCLUSION**

**La diminution du risque de cancer de l'endomètre est associée à la pratique d'AP, avec un niveau de preuve « probable ».**

**L'augmentation du risque de cancer de l'endomètre est associée à un temps élevé de sédentarité, avec un niveau de preuve « suggéré ».**

• **Activité physique et risque de cancer du poumon**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le cadre du rapport WCRF/AICR de 2007, aucune méta-analyse n'a été effectuée sur le rôle de l'AP dans le risque de cancer du poumon, en raison du manque de détails des données présentées dans les études. Des études comparant les niveaux élevés d'AP aux niveaux bas ont été identifiées (5 études de cohorte pour l'AP totale, 4 études de cohorte et 2 études cas-témoins pour l'AP professionnelle, 11 études de cohorte et 4 études cas-témoins pour l'AP de loisirs, 2 études de cohorte pour l'AP autre que les loisirs, 1 étude de cohorte pour les AP professionnelle et de loisirs combinées, 3 études de cohorte pour l'AP liée aux transports, 2 études de cohorte et 1 étude cas-témoins pour l'AP domestique). Les résultats sont hétérogènes, montrant soit une absence d'association, soit une réduction significative du risque de cancer du poumon associée à un niveau élevé d'AP comparé à un niveau bas (ou, ce qui mène à une conclusion similaire, une augmentation significative du risque associée à un niveau bas d'AP comparé à un niveau élevé), après ajustement des études sur le tabagisme. Les experts ont indiqué l'absence de mécanismes biologiques plausibles et n'excluent pas l'existence d'un biais de causalité (*reverse causation*, c'est-à-dire qu'un faible niveau d'AP serait une conséquence du cancer du poumon

en développement et non un facteur de risque) pour expliquer les réductions de risque observées. Ils ont conclu à une diminution du risque du cancer du poumon avec l'AP (quel que soit son type : professionnelle, de loisirs, domestique ou liée aux transports), avec un niveau de preuve « suggéré » (WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR de 2007, une méta-analyse portant sur 14 études de cohorte prospectives a été publiée sur les niveaux élevés et modérés d'AP comparés aux niveaux faibles et le risque de cancer du poumon (Sun, 2012). Cette méta-analyse a montré une réduction du risque de cancer du poumon de 23 % associée à un niveau élevé d'AP et une réduction de 13 % associée à un niveau modéré d'AP, en comparaison à un niveau faible (hétérogénéité respectivement de 11 % et 7 %). Cette relation inverse est observée à la fois chez les hommes et chez les femmes. Des mécanismes biologiques plausibles sont proposés pour expliquer la réduction de risque.

➤ **CONCLUSION**

**Une diminution du risque de cancer du poumon est associée à la pratique d'une AP, avec un niveau de preuve « probable ».**

- **Activité physique et risque de cancer de la prostate**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Concernant le lien entre l'AP totale et le risque de cancer de la prostate, aucune méta-analyse n'a été conduite dans la SLR associée au rapport WCRF/AICR de 2007 en raison de la disparité des mesures d'AP entre les études, mais la majorité des études n'a pas montré d'association entre l'AP totale et le risque de cancer de la prostate. Deux méta-analyses en dose-réponse ont été conduites respectivement sur l'AP de loisirs (2 études de cohortes et 1 étude cas-témoins nichée, sans hétérogénéité) et le temps passé assis utilisé comme marqueur de la sédentarité (2 études de cohortes, hétérogénéité de 67 %) et n'ont pas montré d'association significative avec le risque de cancer de la prostate. Les experts ont conclu à un niveau de preuve « non concluant » pour la relation entre l'AP et le risque de cancer de la prostate (WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR de 2007, une méta-analyse sur l'AP et le risque de cancer de la prostate, ayant inclus 19 études de cohorte et 24 études cas-témoins, a été publiée (Liu, 2011). Les résultats de la méta-analyse des études de cohortes comparant les niveaux d'AP élevés aux niveaux bas montrent une diminution significative du risque de cancer de la prostate de 9 % avec l'AP professionnelle récente (pas d'hétérogénéité) et une diminution de 5 % observée avec l'AP de loisirs à la limite de la significativité. Les auteurs mentionnent une diminution

significative du risque de cancer de la prostate de 6 % avec l'AP totale (19 études de cohortes, hétérogénéité de 4 %) ; cependant, dans cette méta-analyse, ils ont inclus trois études fournissant des données d'AP totale 5 et 16 études ne fournissant que des données d'AP professionnelle et/ou d'AP de loisirs, ce qui représente un biais de classement en raison de l'hétérogénéité dans la mesure de l'exposition.

En 2014, le CUP prostate a été publié. Le niveau de preuve de l'association entre l'AP totale et le risque de cancer de la prostate est « non concluant ».

Dans la SLR associée au rapport, les méta-analyses comparant les niveaux élevés et bas d'AP montrent une réduction de 13 % du risque de cancer de la prostate associée à l'AP professionnelle (13 études de cohortes, hétérogénéité modérée de 28 %) et une absence d'association significative entre l'AP totale (10 études de cohortes, hétérogénéité modérée de 33 %) ou l'AP de loisirs (21 études de cohortes, hétérogénéité modérée de 40 %) et le risque de cancer de la prostate.

➤ **CONCLUSION**

**La pratique d'une AP est associée à la diminution du risque de cancer de la prostate, avec un niveau de preuve « non concluant ».**

- **Activité physique et risque de cancer de l'ovaire**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le cadre du CUP de 2014, une méta-analyse dose-réponse entre l'AP de loisirs et le risque de cancer épithélial de l'ovaire, portant sur trois études de cohortes, a été réalisée et ne montre aucune association (WCRF/AICR, 2014a).

Concernant le rôle de l'AP totale, professionnelle et domestique, ainsi que la marche, l'intensité de l'AP et la sédentarité dans le risque de cancer de l'ovaire, aucune méta-analyse n'a été réalisée du fait de la disparité des mesures d'AP entre les études. Six cohortes prospectives comparant des niveaux élevés d'AP à des niveaux faibles ont été identifiées, mais leurs résultats sont hétérogènes.

Au vu de ces résultats hétérogènes, les experts ont conclu à un niveau de preuve « non concluant » pour la relation entre l'AP et le risque de cancer de l'ovaire (WCRF/AICR, 2014a).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport CUP de 2014, aucune méta-analyse, analyse poolée ou essai d'intervention sur l'AP et le risque de cancer de l'ovaire n'a été publié.

➤ **CONCLUSION**

**La pratique d'une AP est associée à la diminution du risque de cancer de l'ovaire, avec un niveau de preuve « non concluant ».**

- **Activité physique et risque de cancer du rein**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le cadre du rapport WCRF/AICR de 2007, aucune méta-analyse n'a été effectuée sur l'association entre l'AP et le risque de cancer du rein, en raison du faible nombre d'étude (1 seule étude dose-réponse pour l'AP de loisirs). Des études comparant les niveaux élevés d'AP aux niveaux bas ont été identifiées (3 études de cohorte pour l'AP totale, 6 études de cohorte et 3 études cas-témoins pour l'AP professionnelle, 2 études de cohorte et 1 étude cas-témoins pour l'AP de loisirs, 1 étude de cohorte pour la marche), mais aucune conclusion n'a été faite en raison de la disparité des mesures d'AP ainsi que de la mauvaise qualité méthodologique des études qui a été soulignée. Au vu des résultats hétérogènes et de la mauvaise qualité des études, les experts ont conclu à un niveau de preuve « non concluant » pour la relation entre l'AP et le risque de cancer du rein (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR de 2007, une méta-analyse réalisée sur l'AP et le risque de cancer du rein, portant sur 11 études de cohortes et huit études cas-témoins, a été publiée en 2013 (Behrens, 2013). Les résultats de la méta-analyse des études de cohortes seules montrent une diminution significative du risque de cancer du rein de 13 % chez les individus les plus actifs physiquement comparés aux moins actifs (hétérogénéité non indiquée). Cependant, les auteurs ont inclus dans cette méta-analyse des études fournissant des données d'AP très hétérogènes (dépense énergétique, condition physique, durée ou fréquence d'AP d'intensité modérée à élevée, niveau d'AP comparant les groupes les plus actifs physiquement aux moins actifs, ou aux sédentaires), ce qui représente un biais de classement.

- **CONCLUSION**

**Le niveau de preuve de l'association entre la pratique d'une AP et le risque de cancer du rein est « non concluant ».**

- **Activité physique et risque de cancer de la cavité orale, du larynx et du pharynx**

- **Conclusions du WCRF/AICR**

L'association entre l'AP et le risque de cancer de la cavité orale, du pharynx et du larynx n'a pas été évaluée dans le rapport du WCRF/AICR de 2007. Dans ce rapport, une seule étude cas-témoins a été identifiée et ne montre pas d'association pour un niveau très élevé d'AP comparé à un niveau bas.

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR de 2007, une analyse poolée (Nicolotti, 2011) de quatre études cas-témoins incluses dans un consortium a montré une diminution du risque du cancer de la cavité orale, du pharynx et du larynx de 22 % associée à un niveau modéré d'AP de loisirs comparé à un niveau faible, mais pas d'association pour un niveau élevé (la diminution du risque pour un niveau élevé était limitée aux personnes âgées de 45 ans et plus et aux localisations de la cavité buccale et du pharynx considérées séparément).

➤ **CONCLUSION**

**Le niveau de preuve de l'association entre la pratique d'une AP et le risque de cancer de la cavité orale, du pharynx et du larynx est « non concluant ».**

- **Activité physique et risque de cancer de la thyroïde**

➤ **Conclusions du WCRF/AICR**

Le lien entre l'AP et le risque de cancer de la thyroïde n'a pas été évalué dans le rapport du WCRF/AICR de 2007.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR de 2007, une méta-analyse (portant sur 8 études de cohorte et 4 études cas-témoins) a été publiée sur les niveaux élevés comparés aux niveaux faibles d'AP totale, de loisirs et professionnelle et le risque de cancer de la thyroïde (Schmid, 2013). Cette méta-analyse n'a pas montré d'association dans les études de cohorte et cas-témoins réunies pour l'AP totale et l'AP de loisirs et dans les études cas-témoins seules pour l'AP totale. Une augmentation significative de 28 % du risque de cancer de la thyroïde associé à un niveau élevé d'AP totale *versus* niveau faible a été montrée dans les études de cohorte seules (8 études de cohortes, hétérogénéité modérée de 43 %). Mais ces résultats en faveur d'une augmentation de risque ne sont pas cohérents avec les mécanismes biologiques proposés dans la littérature, qui suggèrent un rôle protecteur de l'AP vis-à-vis du cancer de la thyroïde (mécanismes non spécifiques de la carcinogénèse thyroïdienne) si une réelle association existe. De plus, les auteurs ont inclus dans cette méta-analyse des études fournissant des données d'AP très hétérogènes, ce qui représente un biais de classement.

➤ **CONCLUSION**

**Le niveau de preuve de l'association entre la pratique d'une AP et le risque de cancer de la thyroïde est « non concluant ».**

- **Activité physique et risque de lymphome**

➤ **Conclusions du WCRF/AICR**

L'association entre l'AP et le risque de lymphome n'a pas été évaluée dans le rapport du WCRF/AICR de 2007.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR de 2007, une méta-analyse (incluant 5 études de cohorte et 7 études cas-témoins) a été publiée sur les niveaux élevés d'AP comparés aux niveaux faibles et le risque de lymphome (Vermaete, 2013). Cette méta-analyse n'a pas montré d'association pour les études de cohortes et quel que soit le type d'AP (totale, de loisirs ou professionnelle) ; en revanche, dans les études cas-témoins, elle a montré une diminution de 19 % du risque de lymphome associée à un niveau élevé d'AP de tout type comparé à un niveau faible.

• **CONCLUSION**

**Le niveau de preuve de l'association entre la pratique d'une AP et le risque de lymphome est « non concluant ».**

• **Activité physique et risque de cancer du pancréas**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le cadre du CUP de 2012, une méta-analyse en dose-réponse (20 MET/jour) a été conduite pour l'AP totale et n'a pas montré d'association entre l'AP et le risque de cancer du pancréas (3 études de cohorte, absence d'hétérogénéité :  $I^2=0$  %), y compris après stratification sur le sexe (WCRF/AICR, 2012). De même, une méta-analyse dose-réponse (10 MET.h/semaine) a été conduite pour l'AP de loisirs et n'a pas montré d'association (5 études de cohorte,  $I^2=0$  %), y compris après stratification sur le sexe. Pour les autres types d'AP, les études étaient trop limitées pour permettre de mener des méta-analyses. Les experts ont conclu à un niveau de preuve « non concluant » pour la relation entre l'AP et le risque de cancer du pancréas.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport CUP de 2012, aucune méta-analyse et analyse poolée et aucun essai d'intervention sur l'AP et le risque de cancer du pancréas n'ont été publiés.

➤ **CONCLUSION**

**Le niveau de preuve de l'association entre la pratique d'une activité physique et le risque de cancer du pancréas est « non concluant ».**

- **Résumé : activité physique et cancers**

Localisations de cancer	Relation et niveau de preuve des rapports WCRF/AICR les plus récents (CUP ou à défaut le rapport 2007)	Synthèse des résultats des nouvelles études : méta-analyse, analyse poolée ou essai d'intervention	Conclusions
<b>ACTIVITÉ PHYSIQUE</b>			
Côlon	↘ Convaincant (2011)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↘	↘ Convaincant
Rectum	Non concluant (2011)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Sein avant la ménopause	↘ Suggéré (2010)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↘	↘ Probable
Sein après la ménopause	↘ Probable (2010)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↘	↘ Probable
Endomètre	↘ Probable (2013)	Pas de nouvelles études	↘ Probable
Poumon	↘ Suggéré (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↘	↘ Probable
Prostate	Non concluant (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↘ [biais dans l'évaluation de l'AP totale]	Non concluant
Ovaire	Non concluant (2014)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Rein	Non concluant (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↘ [biais dans l'évaluation de l'AP totale]	Non concluant
Cavité orale, pharynx, larynx	Pas de niveau de preuve	1 AP <sub>CT</sub> : ↘	Non concluant
Thyroïde	Pas de niveau de preuve	1 MA <sub>PRO</sub> : ↗ [biais dans l'évaluation de l'AP totale]	Non concluant
Lymphome	Pas de niveau de preuve	1 MA <sub>PRO</sub> : NS	Non concluant
Pancréas	Non concluant (2012)	Pas de nouvelles études	Non concluant
<b>SÉDENTARITÉ</b>			
Endomètre	↗ Suggéré (2013)	Pas de nouvelles études	↗ Suggéré
MA: méta-analyse; AP: analyse poolée; PRO: études d'observations prospectives (cohortes et/ou cas-témoins nichés); OBS: études d'observations (prospectives et cas-témoins); NS: non significatif			

- **Conclusion**

L'examen des résultats récents confirme la diminution du risque de cancer du côlon avec un niveau de preuve « convaincant » et la diminution du risque de cancer du sein après la ménopause et de cancer de l'endomètre avec un niveau de preuve « probable », en association à l'AP. Ils indiquent une diminution du risque de cancer du sein avant la ménopause et du cancer du poumon avec un niveau de preuve « probable ».

Ils sont en faveur d'un niveau de preuve « non concluant » pour les risques de cancers de la prostate, du rein, de la cavité orale/pharynx/larynx et de la thyroïde et le risque de lymphome.

Aucun résultat récent n'a permis de réévaluer le niveau de preuve « non concluant » pour les risques de cancers du rectum, de l'ovaire et du pancréas en lien avec l'AP.

## b) Fruits et légumes

Les fruits et légumes regroupent les fruits et légumes frais, surgelés, en conserve, crus et cuits. Les fruits n'incluent pas les noix, les graines et les fruits secs. Les légumes n'incluent pas les pommes de terre ni les légumes secs.

Selon les études épidémiologiques, le terme général « légumes » peut recouvrir différentes catégories de légumes (plus ou moins larges) : légumes totaux (légumes non féculents et

légumes féculents), légumes non féculents, légumes frais (par opposition aux légumes conservés), légumes crus (excluant les cuits) ... Certaines études examinent aussi des sous-groupes de légumes (légumes crucifères 12, légumes alliacés 13). Pour les études mentionnées dans ce chapitre, la nature des légumes étudiés est précisée.

- **Exposition en France**

En France, la consommation de fruits et légumes (potages et compotes inclus) des adultes est en moyenne de 373 g/jour (Afssa, 2009). Près de 60 % des adultes consomment moins de 5 portions de fruits et légumes par jour, ce qui est la recommandation nationale et internationale, soit environ 400 g/jour (la taille moyenne d'une portion de fruits et légumes étant de 80 g/jour). Un tiers des adultes sont des « petits consommateurs » : ils consomment moins de 3,5 portions par jour de fruits et légumes (280 g/jour) (DREES, 2011).

Si ces fréquences diffèrent relativement peu selon le sexe, elles varient très fortement selon l'âge (la consommation de fruits et légumes augmentant avec l'âge) ou selon la catégorie socioprofessionnelle (les retraités, les cadres et les agriculteurs en consommant plus que les inactifs, les ouvriers ou les artisans/commerçants) (DREES, 2011).

D'après les données individuelles de consommation disponibles, la faible consommation de fruits et légumes semble diminuer (en particulier celle des fruits) depuis le début des années 2000 excepté chez les jeunes adultes (18-24 ans) (DREES, 2011) ; des données récentes pourront confirmer ou non cette tendance.

Par ailleurs, chez les adultes en situation de précarité, d'après l'étude ABENA, la proportion des petits consommateurs atteint près de 84 % (Grange, 2013).

- **Mécanismes**

Les légumes et les fruits procurent une grande diversité de composants ayant de nombreuses propriétés potentiellement protectrices à l'égard du cancer et pouvant agir de manière additive voire synergique.

Les légumes et les fruits contiennent des fibres qui peuvent exercer divers effets : réduction de l'hyperinsulinisme, de l'insulinorésistance, des concentrations d'hormones stéroïdiennes circulantes, du temps de transit intestinal, de l'exposition du côlon aux cancérogènes présents dans la lumière colique. Au niveau colique, sous l'action du microbiote, les fibres sont aussi à l'origine de la production d'acides gras à chaîne courte dotés de propriétés anti-inflammatoires et antiprolifératives (cf. chapitre sur les fibres).

Les fruits et les légumes apportent des micronutriments (vitamines, minéraux) et des microconstituants nombreux et variés tels que les polyphénols (flavonoïdes...), les caroténoïdes apportés par divers fruits et légumes et les molécules soufrées apportées par certaines catégories de légumes (glucosinolates des crucifères et sulfures d'allyles des alliacés). Ces composés peuvent influencer la cancérogenèse en exerçant des activités antioxydantes ou antiprolifératives, en modulant le métabolisme des xénobiotiques, la concentration des hormones stéroïdes et le métabolisme hormonal, ou en stimulant le système immunitaire (Liu, 2013a ; Liu, 2013b). Certains légumes et fruits sont également une source de vitamine B9 (folates) qui joue un rôle important dans la synthèse et la méthylation de l'ADN ainsi que dans l'expression de gènes impliqués en cancérogenèse (Crider, 2012).

De manière plus spécifique, l'association observée entre la consommation de légumes et le risque de cancer du sein HER- pourrait s'expliquer par des mécanismes indépendants des oestrogènes, tels que la réduction de l'expression de facteurs fortement exprimés dans les cellules mammaires HER- et impliqués dans la prolifération cellulaire (récepteur de l'Epidermal Growth Factor, cycline E) et dans la réponse immunitaire (facteur de transcription nucléaire NF-kappaB) (Jung, 2013). Ces mécanismes pourraient être liés à des caroténoïdes plasmatiques provenant de la consommation de légumes, qui sont associés à une diminution du risque de cancer du sein HER-, et non de cancer du sein HER+ (Eliassen, 2012).

- **Fruits et légumes et risque de cancer de la bouche, du pharynx et du larynx**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les données issues des études de cohorte et des études cas-témoins disponibles examinées dans le cadre du rapport WCRF/ AICR 2007 sont en faveur d'une réduction du risque de cancer de la bouche, du pharynx et du larynx par les fruits et les légumes (non féculents) avec un niveau de preuve « probable » (WCRF/ AICR, 2007).

Des méta-analyses dose-réponse ont été réalisées à partir des études cas-témoins uniquement. Elles montrent une diminution significative du risque de cancer de la bouche, du pharynx et du larynx de 28 % avec les légumes (non féculents), de 29 % avec les légumes crus et de 24 % avec les agrumes, pour une augmentation de 50 g/jour, et de 28 % avec les fruits pour une augmentation de 100 g/jour.

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, une méta-analyse a été publiée (Soerjomataram, 2010). Elle porte uniquement sur des populations européennes et inclut trois études prospectives et six études cas-témoins. La méta-analyse dose-réponse qui a été réalisée pour un très petit incrément

de 1 g/jour de fruits ou de légumes, observe une diminution significative du risque de cancer de l'oropharynx de 0,6 % pour les fruits et 1,4 % pour les légumes (non spécifiés).

➤ **CONCLUSION**

**Une diminution du risque de cancer de la bouche, du pharynx et du larynx est associée à la consommation de fruits et à la consommation de légumes (non féculents) avec un niveau de preuve « probable ».**

- **Fruits et légumes et risque de cancer de l'œsophage**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les données issues des études de cohorte et des études cas-témoins disponibles examinées dans le cadre du rapport WCRF/ AICR 2007 sont en faveur d'une réduction du risque de cancer de l'œsophage par les fruits et les légumes (non féculents) avec un niveau de preuve « probable » (WCRF/AICR, 2007).

Des méta-analyses dose-réponse ont pu être réalisées avec une partie des études cas-témoins. Elles montrent une absence d'association pour les légumes (non féculents) (5 études) et une diminution significative du risque de cancer de l'œsophage de 31 % avec les légumes crus (5 études) pour une augmentation de 50 g/ jour. Elles observent une diminution significative du risque de cancer de l'œsophage de 44 % avec les fruits dans leur ensemble (8 études) pour une augmentation de 100 g/jour et de 30 % avec les agrumes (6 études), pour une augmentation de 50 g/jour.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, deux méta-analyses ont été publiées. La première porte uniquement sur des populations européennes et inclut trois études prospectives et six études cas-témoins (Soerjomataram, 2010). La méta-analyse dose-réponse qui a été réalisée pour un très petit incrément de 1 g/jour de fruits ou de légumes, observe une diminution significative du risque de cancer de l'œsophage de 0,5 % pour les fruits et 0,4 % pour les légumes (non spécifiés). La seconde méta-analyse inclut des études de cohorte et des études cas-témoins portant sur le risque de cancer de l'œsophage à la fois en termes d'incidence et de mortalité (Liu, 2013a). La méta-analyse dose-réponse linéaire (par 100 g/jour) montre une diminution significative du risque de cancer de l'œsophage de 16 % pour les légumes (totaux) (15 études) et de 39 % pour les fruits (18 études), avec une forte hétérogénéité provenant principalement des études cas-témoins ( $I^2=82,0$  % pour les légumes et  $I^2=89,7$  % pour les fruits). Les analyses réalisées sont en faveur d'une association non linéaire : la réduction de risque est modérée jusqu'à environ 160 g/jour de légumes, puis plus forte au-delà de 160 g/jour de légumes. Pour

les fruits, la réduction est la plus forte pour les premiers 20 g/jour, et au-delà de 20 g/jour la réduction continue de manière plus modérée.

➤ **CONCLUSION**

**Les résultats disponibles actuellement sont en faveur d'une réduction du risque de cancer de l'œsophage par les fruits et les légumes (non féculents) avec un niveau de preuve « probable ».**

• **Fruits et légumes et risque de cancer de l'estomac**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les données issues des études de cohorte et des études cas-témoins examinées dans le cadre du rapport WCRF/AICR (2007) sont en faveur d'une réduction du risque de cancer de l'estomac par les fruits et par les légumes (non féculents), avec un niveau de preuve « probable » (WCRF/AICR, 2007).

Une partie de ces études a permis de réaliser des méta-analyses dose-réponse : Pour les fruits et légumes (non féculents) combinés, les méta-analyses dose-réponse montrent une diminution significative du risque de cancer de l'estomac avec deux études cas-témoins (21 % par 100 g/jour supplémentaires) et une absence d'association dans le cas des cohortes (2 études).

Concernant les légumes (non féculents), les méta-analyses dose-réponse observent une diminution significative de 30 % du risque de cancer de l'estomac pour 100 g/jour supplémentaires avec les études cas-témoins (20 études) avec une forte hétérogénéité. Celles qui sont réalisées avec les études de cohorte observent une absence d'association significative avec la consommation de légumes (7 études) et une diminution significative du risque avec la consommation de légumes verts/journaunes (37 % pour 100 g/jour supplémentaires, 5 études).

Pour les fruits, les méta-analyses dose-réponse réalisées avec 26 études cas-témoins observent une diminution significative de 33 % du risque de cancer de l'estomac, pour une augmentation de la consommation de fruits de 100 g/jour, avec une forte hétérogénéité. Les méta-analyses réalisées avec huit études de cohorte observent une absence d'association significative entre la consommation de fruits et le risque de cancer de l'estomac.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Deux méta-analyses ont été publiées postérieurement au rapport WCRF/AICR 2007. La première méta-analyse concerne les légumes et le risque de cancer de l'estomac. Elle porte exclusivement sur des populations asiatiques (Japon et Corée) et inclut une étude de cohorte et sept études cas-témoins (Kim, 2010). Elle observe une diminution significative (38 %) du risque de cancer de l'estomac avec les consommations élevées de légumes (frais, non spécifiés) par rapport aux faibles consommations. La seconde méta-analyse porte uniquement sur des

populations européennes et inclut trois études prospectives et six études cas-témoins (Soerjomataram, 2010) : l'analyse dose-réponse réalisée pour un très petit incrément de 1 g/jour de fruits ou de légumes, observe une diminution faible, mais significative du risque de cancer de l'estomac de 0,2 % pour les fruits et de 0,4 % pour les légumes (non spécifiés).

- **Cas particulier des légumes alliacés**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les méta-analyses réalisées dans le cadre du rapport WCRF/AICR (2007) sont en faveur d'une réduction du risque de cancer de l'estomac par les légumes alliacés, avec un niveau de preuve « probable » (WCRF/AICR, 2007).

La méta-analyse réalisée à partir des études de cohorte (2 études) observe une diminution significative du risque de cancer de l'estomac de 45 % pour une augmentation de la consommation de légumes alliacés de 100 g/jour. La diminution est similaire pour la méta-analyse incluant 14 études cas-témoins (41 %).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, une méta-analyse (2 études de cohorte et 19 études cas-témoins) a été publiée concernant la consommation de légumes alliacés et le risque de cancer de l'estomac (Zhou, 2011). Elle observe une diminution significative du risque de cancer de l'estomac associée à la consommation élevée de légumes alliacés par rapport à une consommation faible, qu'il s'agisse d'études de cohorte ou d'études cas-témoins. Une méta-analyse dose-réponse (3 études cas-témoins) montre une diminution significative du risque de cancer de l'estomac de 9 % pour une augmentation de la consommation de légumes alliacés de 20 g/jour.

- **Cas particulier des légumes crucifères**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport WCRF/AICR 2007, l'association entre consommation de légumes crucifères et risque de cancer de l'estomac n'est pas mentionnée et aucun niveau de preuve n'est défini. Dans la SLR associée au rapport, la méta-analyse dose-réponse réalisée à partir de deux études de cohorte montre une absence d'association. Celle qui est réalisée à partir de cinq études cas-témoins montre une diminution de risque de 15 % par 100 g/jour supplémentaires à la limite de la significativité (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, une méta-analyse a été publiée (Wu, 2013a). Pour une consommation élevée de légumes crucifères comparée à une consommation faible, une diminution de 19 % du risque de cancer de l'estomac est observée pour l'ensemble des études

combinées (6 études prospectives et 16 études cas-témoins). La diminution est significative pour les études cas-témoins seules, mais pas pour les études prospectives seules. L'association n'est pas significative pour les méta-analyses incluant seulement les études ajustées sur l'apport en fruits et légumes (4 études) ou ajustées sur les aliments salés (2 études).

- **Cas particulier de la tomate**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport WCRF/AICR 2007, aucun niveau de preuve n'est mentionné pour l'association entre la consommation de tomate et le risque de cancer de l'estomac. Toutefois, dans le rapport, il est mentionné que deux études de cohorte montrent une absence d'association significative. Une méta-analyse ayant inclus six études cas-témoins (parmi les 19 études cas-témoins disponibles) montre une diminution de 60 % du risque de cancer de l'estomac pour une augmentation de la consommation de tomate de 100 g/ jour, avec une forte hétérogénéité ( $I^2=90\%$ ) (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, une méta-analyse a été publiée (Yang, 2013b). Pour une consommation élevée de tomate (ou produits à base de tomate) par rapport à une consommation faible, elle observe une diminution significative du risque de cancer de l'estomac de 27 %, avec une hétérogénéité modérée ( $I^2=47,9\%$ ). Toutefois, par rapport à la méta-analyse du rapport WCRF/AICR de 2007, cette méta-analyse n'inclut qu'une cohorte et cinq études cas-témoins.

- **CONCLUSION**

**Une diminution du risque de cancer de l'estomac est associée à la consommation de fruits, de légumes (non féculents) et de légumes alliacés avec un niveau de preuve « probable ». Les niveaux de preuve des associations entre la consommation de légumes crucifères et la consommation de tomate et le risque de cancer de l'estomac sont jugés non concluants.**

- **Fruits et légumes et risque de cancer du nasopharynx**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les données issues des études cas-témoins et études écologiques examinées dans le cadre du rapport WCRF/AICR 2007 sont en faveur d'une réduction du risque de cancer du nasopharynx associée à la consommation de fruits ou de légumes (non féculents) avec un niveau de preuve « suggéré » (WCRF/AICR, 2007).

Aucune méta-analyse n'est mentionnée dans le rapport WCRF/ AICR 2007 ni dans la SLR associée au rapport. Néanmoins, une méta-analyse réalisée dans le cadre de ce rapport a été publiée (Gallicchio, 2006). Elle inclut des études cas-témoins portant principalement sur des

populations asiatiques et examine les relations entre la consommation de légumes et risque de cancer du nasopharynx. En comparaison avec une faible consommation, une consommation élevée de légumes (non féculents) (10 études) et de légumes verts à feuilles (5 études) est associée à une diminution significative du risque de cancer du nasopharynx respectivement de 38 % ( $I^2=56\%$ ) et 45 % ( $I^2=73\%$ ), avec une hétérogénéité modérée. Pour les légumes crucifères (3 études), l'association n'est pas significative.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune méta-analyse, analyse poolée et aucun essai d'intervention n'a été publié depuis le rapport WCRF/AICR 2007 sur la relation entre consommation de fruits ou consommation de légumes et risque de cancer du nasopharynx.

➤ **CONCLUSION**

**Une diminution du risque de cancer du nasopharynx est associée à la consommation de fruits et à la consommation de légumes (non féculents) avec un niveau de preuve « suggéré ».**

• **Fruits et légumes et risque de cancer du poumon**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les méta-analyses réalisées dans le cadre du rapport WCRF/AICR 2007 sont en faveur d'une réduction du risque de cancer du poumon par les fruits avec un niveau de preuve probable et par les légumes (non féculents) avec un niveau de preuve « suggéré » (WCRF/AICR, 2007).

Pour les fruits et les légumes (totaux) combinés, une méta-analyse dose-réponse réalisée à partir de six études de cohorte observe une diminution de 4 % pour une augmentation de 80 g/jour, à la limite de la significativité, du risque de cancer du poumon. Pour les fruits, les méta-analyses dose-réponse réalisées avec 14 études de cohorte observent une diminution significative de 6 % du risque de cancer du poumon, pour une augmentation de la consommation de 80 g/ jour, avec une hétérogénéité modérée ( $I^2=34\%$ ). Pour les légumes (totaux), une méta-analyse dose-réponse réalisée avec 10 études de cohorte observe une diminution significative de 5 % sans hétérogénéité, du risque de cancer du poumon pour une augmentation de la consommation de 80 g/jour.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Une méta-analyse a été publiée postérieurement au rapport WCRF/ AICR 2007. Elle porte uniquement sur des populations européennes et inclut six études prospectives et une étude cas-témoins (Soerjomataram, 2010). La méta-analyse dose-réponse qui a été réalisée pour un très petit incrément de 1 g/jour de fruits ou de légumes, observe une diminution significative du

risque de cancer du poumon de 0,1 % pour les fruits et une diminution à la limite de la significativité pour les légumes (non spécifiés).

- **Cas particulier des crucifères**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport WCRF/AICR 2007, aucun niveau de preuve n'est mentionné pour l'association entre la consommation de légumes crucifères et le risque de cancer du poumon.

Dans la SLR associée au rapport, une méta-analyse dose-réponse réalisée à partir de deux études de cohorte observe une absence d'association significative entre la consommation de légumes crucifères et le risque de cancer du poumon. Sur 11 études cas-témoins, huit ont pu être incluses dans la méta-analyse dose-réponse, qui observe une diminution significative de 4 % du risque de cancer du poumon, par occasion hebdomadaire de consommation supplémentaire (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, une méta-analyse (Wu, 2013b) incluant 11 études (5 études prospectives et 6 études cas-témoins) a été publiée concernant la consommation de légumes crucifères et le risque de cancer du poumon chez les femmes. Pour une consommation élevée de légumes crucifères par rapport à une consommation faible, elle observe une diminution significative de 25 % du risque de cancer du poumon, avec une hétérogénéité modérée ( $I^2=49\%$ ). Dans des analyses par sous-groupes, on observe une diminution significative du risque de cancer du poumon associée à la consommation de légumes crucifères, pour les études prospectives seules (22 %,  $I^2=59\%$ ), les études asiatiques (37 %,  $I^2=0\%$ ) et les femmes non fumeuses (30 %,  $I^2=0\%$ ).

- **CONCLUSION**

**Une diminution du risque de cancer du poumon est associée à la consommation de fruits avec un niveau de preuve « probable » et à la consommation de légumes (non féculents) et de crucifères (chez les femmes seulement) avec un niveau de preuve « suggéré ».**

- **Fruits et légumes et risque de cancer colon et du rectum**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les méta-analyses réalisées dans le cadre du rapport CUP WCRF/ AICR 2011 sont en faveur d'une réduction du risque de cancer colorectal par les fruits et par les légumes (non féculents), avec un niveau de preuve « suggéré » (WCRF/AICR, 2011).

La méta-analyse publiée en 2011 (Aune, 2011a) dans le cadre du CUP WCRF/AICR 2011, menée à partir de 19 études prospectives, montre une diminution significative du risque de

cancer colorectal pour les fruits et légumes (non spécifiés) combinés, ainsi que pour les fruits ou les légumes considérés séparément. La diminution est respectivement de 8 %, 10 % et 9 % pour les fortes consommations par rapport aux faibles consommations. Lorsque les cancers du côlon et du rectum sont considérés séparément, la diminution de risque est observée pour le cancer du côlon uniquement. Des analyses dose-réponse ont été réalisées à partir des résultats de 13 études pour les fruits et 12 études pour les légumes. Les analyses réalisées sont en faveur d'une association non linéaire : la plus forte réduction du risque de cancer colorectal est observée lorsque l'apport en légumes est compris entre 100 et 200 g/jour et lorsque l'apport en fruits atteint environ 100 g/jour. Des apports supérieurs en fruits sont associés à une réduction plus modeste du risque de cancer colorectal.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport CUP WCRF/AICR 2011 et la méta-analyse associée (Aune, 2011a), aucune méta-analyse ni analyse poolée ou essai d'intervention n'ont été publiés.

• **Cas particulier de l'ail**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le cadre du CUP WCRF/AICR 2011, aucune nouvelle étude de cohorte n'ayant été identifiée, les méta-analyses n'ont pas été actualisées. Le niveau de preuve probable pour la diminution du risque de cancer colorectal associée à la consommation d'ail, établi lors du rapport WCRF/AICR 2007, a été maintenu. Les méta-analyses mentionnées dans la SLR associée au rapport WCRF/AICR 2007, comparant les consommations élevées d'ail aux consommations faibles, indiquent une diminution significative du risque de cancer colorectal (24 %, 6 études cas-témoins), du côlon (28 %, 2 études de cohorte) et du côlon distal (44 %, 2 études de cohorte).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune méta-analyse ni analyse poolée n'a été publiée depuis le rapport du CUP WCRF/AICR 2011.

• **Cas particulier des crucifères**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

L'association entre la consommation de crucifères et le risque de cancer colorectal a été examinée dans la SLR associée au rapport WCRF/AICR 2007, indiquant une absence d'association dose-réponse significative (méta-analyse de 5 études de cohorte). Aucun niveau de preuve n'a été établi dans le rapport WCRF/AICR 2007 (WCRF/AICR, 2007). Lors de l'actualisation (WCRF/AICR, 2011), seules deux études de cohorte supplémentaires ont été identifiées et les méta-analyses n'ont pas été actualisées.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Une méta-analyse incluant 24 études cas-témoins et 11 études prospectives (Wu, 2013c) a examiné l'association entre consommation de légumes crucifères et risque de cancer colorectal, en comparant les consommations élevées aux consommations faibles (pas d'analyse dose-réponse). Une diminution significative de 18 % du risque de cancer colorectal est observée lorsque toutes les études sont combinées, avec une hétérogénéité modérée ( $I^2=66,5$  %). La diminution (7 %) est à la limite de la significativité pour les études prospectives. Dans l'analyse par sous-localisation, la diminution du risque de cancer du côlon est significative (22 %, 16 études) et celle du risque de cancer du rectum n'est pas significative (9 études). L'analyse par sous-type de crucifères montre une association significative pour la consommation de chou (8 études cas-témoins et 1 étude prospective) et non significative pour la consommation de brocoli (3 études cas-témoins et 3 études prospectives).

➤ **CONCLUSION**

**Les nouvelles données confirment la diminution du risque de cancer colorectal par les fruits et les légumes (non féculents) avec un niveau de preuve « suggéré » et par l'ail avec un niveau de preuve « probable ». Elles indiquent une diminution du risque de cancer colorectal par les légumes crucifères avec un niveau de preuve « suggéré ».**

- **Fruits et légumes et risque de cancer du sein**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le cadre du rapport CUP WCRF/AIRC 2010, aucune nouvelle méta-analyse sur la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer du sein n'a été réalisée depuis le rapport WCRF/ AIRC 2007. Le niveau de preuve jugé « non concluant » avant et après la ménopause dans le rapport de 2007 a été maintenu.

En 2012, l'équipe de l'ICL a publié une méta-analyse de 15 études prospectives sur la consommation de fruits et légumes (non spécifiés) et le risque de cancer du sein (Aune, 2012c). Cette méta-analyse n'observe pas d'association significative avec les légumes pour les plus fortes consommations comparées aux plus basses (10 études). Elle indique une diminution significative du risque de cancer du sein de 11 % pour les plus fortes consommations (comparées aux plus basses) de fruits et légumes combinés (6 études) et de 8 % pour les plus fortes consommations de fruits seuls (10 études). Les méta-analyses dose-réponse montrent des diminutions du risque de cancer du sein de 4 % et 6 % à la limite de la significativité, respectivement pour une augmentation de 200 g/jour de fruits et légumes combinés et de fruits seuls.

Le faible nombre d'études dans les sous-groupes de femmes ne permet pas de conclure sur l'association entre la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer du sein, en fonction du statut ménopausique.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis la publication de la méta-analyse par l'équipe de l'ICL (Aune, 2012c), une analyse poolée multi-ajustée de 20 études de cohorte a été réalisée (Jung, 2013) sur l'association entre la consommation de fruits et légumes (non féculents, non conservés au vinaigre) et le risque de cancer du sein selon l'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes (ER), les cancers de statut ER négatif (ER-) représentant 15 à 20 % des cas de cancer du sein (Ries, 2007).

Il n'y a pas d'association significative entre le risque global de cancer du sein et la consommation de fruits et légumes combinés, ou celle de fruits ou légumes considérés séparément. Dans une analyse par quintiles, tandis qu'aucun effet n'est relevé avec les cancers de statut ER positif (ER+), une diminution du risque de cancer du sein ER- est observée avec une consommation élevée de fruits et légumes combinés (p de tendance à travers les quintiles =0,03) et de légumes seuls (diminution de 18 % pour le quintile le plus élevé, p de tendance <0,001). Pour les fruits et légumes combinés et pour les légumes seuls, une diminution significative du risque de cancer du sein ER- est observée également dans les méta-analyses dose-réponse, pour divers sous-groupes de population examinés, et à la limite de la significativité chez les femmes après la ménopause. Des diminutions significatives sont observées pour quelques sous-groupes de légumes et de fruits (en dose-réponse, que ce soit par portion ou par 100 g/ jour supplémentaires).

- **Cas particulier des crucifères**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le cadre du rapport CUP WCRF/AIRC 2010, l'association entre la consommation de légumes crucifères et le risque de cancer du sein n'est pas mentionnée. Dans la SLR associée à ce rapport, aucune méta-analyse n'a pu être réalisée.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport CUP WCRF/AICR 2010, une méta-analyse (Liu, 2013b) incluant 11 études cas-témoins et deux études de cohorte a examiné l'association entre la consommation de légumes crucifères et le risque de cancer du sein. Elle indique une diminution significative de 15 % du risque de cancer du sein pour les plus fortes consommations par rapport aux plus faibles, avec une hétérogénéité modérée ( $I^2=51$  %). Lorsque la méta-analyse est restreinte aux deux cohortes, la diminution du risque de cancer du sein reste significative (14 %).

Après la ménopause (5 études cas-témoins et 2 études de cohorte), une diminution significative de 17 % du risque de cancer du sein est associée aux fortes consommations de légumes

crucifères (comparées aux faibles consommations), avec une absence d'hétérogénéité. Les analyses avant la ménopause ne montrent pas d'association significative.

➤ **CONCLUSION**

**Les nouvelles données confirment le niveau de preuve « non concluant » pour l'association entre la consommation de fruits et le risque de cancer du sein.**

**Elles sont en faveur d'une diminution du risque de cancer du sein de type HER- associée à la consommation de légumes (non féculents) avec un niveau de preuve « probable ». Le niveau de preuve de l'association entre la consommation de légumes (non féculents) et risque de cancer du sein HER+ est « non concluant ».**

**Elles indiquent que la consommation de légumes crucifères diminue le risque de cancer du sein avec un niveau de preuve « suggéré ».**

- **Fruits et légumes et risque de cancer du pancréas**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le cadre du rapport CUP WCRF/AICR 2012, l'association entre la consommation de fruits et de légumes (non féculents) et le risque de cancer du pancréas a été jugée avec un niveau de preuve « non concluant » (WCRF/AICR, 2012).

Aucune méta-analyse n'est mentionnée dans le rapport. Néanmoins, dans la SLR associée au rapport, une méta-analyse en dose-réponse réalisée à partir de cinq études de cohorte n'a pas observé d'association significative entre le risque de cancer du pancréas et la consommation de fruits et légumes (non féculents) combinés. De même pour les fruits et légumes considérés séparément, une méta-analyse en dose-réponse réalisée à partir de huit études de cohorte n'a pas observé d'association significative entre le risque de cancer du pancréas et l'augmentation (dose-réponse 100 g/jour) de la consommation de légumes (non féculent) seuls et de fruits seuls.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport CUP WCRF/AICR 2012, une analyse poolée multiajustée de 14 études de cohorte (Koushik, 2012) a étudié l'association entre la consommation de fruits et légumes (non féculents) et le risque de cancer du pancréas. Il n'y a pas d'association significative entre le risque de cancer du pancréas et la consommation de fruits et légumes combinés ou celle de fruits et de légumes considérés séparément. Cette absence d'association est également retrouvée dans les méta-analyses en dose-réponse pour l'ensemble des sous-groupes de populations examinés, sauf pour les personnes dont l'indice de masse corporelle est inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup> et pour celles dont le temps de suivi est d'au moins 5 ans, pour lesquelles on observe une augmentation significative de respectivement 7 % et 6 % du risque de cancer du pancréas, associée uniquement à la consommation de légumes (non féculents). Elle observe par ailleurs

une augmentation du risque de cancer du pancréas associée à l'augmentation de la consommation de certains fruits et de certains légumes, dont la significativité disparaît après ajustement respectivement sur la consommation totale de fruits et la consommation totale de légumes.

➤ **CONCLUSION**

**Les nouvelles données confirment le niveau de preuve « non concluant » pour l'association entre la consommation de fruits et de légumes non féculents et le risque de cancer du pancréas.**

• **Fruits et légumes et risque de cancer du rein**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le cadre du rapport WCRF/AICR 2007, le niveau de preuve de l'association entre la consommation de fruits et de légumes (non spécifiés) et le risque de cancer du rein a été jugé « non concluant » (WCRF/AICR, 2007).

Aucune méta-analyse n'est mentionnée dans le rapport WCRF/ AICR 2007. Néanmoins dans la SLR associée au rapport, seule une méta-analyse dose-réponse réalisée à partir de trois études cas-témoins observe une diminution de 6 % du risque de cancer du rein associé à une portion supplémentaire par jour de fruits seuls (à la limite de la significativité) et de légumes (totaux) seuls.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, une analyse poolée de 13 études de cohorte a été publiée sur la consommation de fruits et de légumes (non féculents) et le risque de cancer du rein (Lee, 2009).

Des analyses dose-réponse ont été réalisées : pour les fruits et légumes (non féculents) combinés (augmentation de 280 g/jour), on observe une diminution significative de 12 % du risque de cancer du rein. Pour les fruits seuls (augmentation de 200 g/jour), on observe une diminution significative de 11 % du risque de cancer du rein. Pour les légumes (non féculents) seuls, l'association n'est pas significative. On note également une diminution du risque de cancer du rein de 6 % pour la consommation de légumes racines avec un incrément de 20 g/jour et de 18 % pour la consommation de carotte avec un incrément de 57 g/jour (uniquement chez les hommes et les femmes combinés). Alors que le risque diminue de 63 % pour la consommation de brocoli avec un incrément de 78 g/jour, chez les hommes uniquement, l'association n'est pas significative pour les crucifères totaux.

Dans des analyses comparant des apports élevés à des apports faibles, on observe que les consommations élevées en fruits et légumes (non féculents) combinés ( $\geq 600$  g comparé à  $< 200$  g) ou en fruits seuls ( $\geq 400$  g comparé à  $< 100$  g) sont associées respectivement à une

diminution significative de 32 % et 21 % du risque de cancer du rein. La diminution du risque de cancer du rein associée à la consommation de fruits seuls n'est plus significative après ajustement sur la consommation totale de légumes. Aucune association n'est observée pour la consommation de légumes non féculents seuls.

- **Cas particulier des crucifères**

- **Les conclusions du WCRF**

L'association entre la consommation de légumes crucifères et le cancer du rein n'est pas mentionnée dans le rapport WCRF/AICR 2007.

Néanmoins, dans la SLR associée au rapport, la méta-analyse dose-réponse réalisée à partir de trois études cas-témoins observe une diminution significative de 6 % du risque de cancer du rein associée à la consommation de légumes crucifères par portion supplémentaire par semaine (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, une méta-analyse de trois études de cohorte et de sept cas-témoins a été publiée (Liu, 2013c) sur la consommation de légumes crucifères et le risque de cancer du rein. Cette méta-analyse indique une diminution significative de 27 % ( $I^2=35\%$ ) du risque de cancer du rein pour les plus fortes consommations de légumes crucifères (comparées aux plus basses). Les analyses sur les études de cohorte seules ne montrent pas d'association significative.

Il est à noter que l'analyse poolée d'études prospectives citée précédemment pour les fruits et légumes (Lee, 2009) n'observe pas d'association significative entre la consommation de légumes crucifères et le risque de cancer du rein.

- **CONCLUSION**

**Les nouvelles données disponibles sont en faveur d'une diminution du risque du cancer du rein pour une consommation de fruits et légumes (non féculents) combinés, mais ne permettent pas de conclure à un niveau de preuve pour les fruits et les légumes considérés séparément. Le niveau de preuve est donc « non concluant » pour l'association entre la consommation de légumes non féculents et de fruits et le risque de cancer du rein.**

**Le niveau de preuve de l'association entre la consommation de légumes crucifères et le risque de cancer du rein est jugé non concluant.**

- **Fruits et légumes et risque de cancer de la prostate**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Le niveau de preuve de l'association entre la consommation de fruits et de légumes (non féculents) et le risque de cancer de la prostate a été jugé « non concluant » dans le rapport WCRF/AICR 2007 (WCRF/AICR, 2007).

Aucune méta-analyse n'est mentionnée dans le rapport. Néanmoins, dans la SLR associée au rapport, une méta-analyse dose-réponse réalisée à partir de deux études cas-témoins, observe une absence d'association significative entre le risque de cancer de la prostate et la consommation combinée de légumes (non féculents) et de fruits.

Pour les fruits seuls, une méta-analyse dose-réponse (par portion/ jour supplémentaire) réalisée à partir de six études prospectives observe une absence d'association avec le risque de cancer de la prostate. Pour les légumes (non féculents) seuls, aucune méta-analyse n'a pu être réalisée à partir des études disponibles.

#### ➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune nouvelle méta-analyse, ni analyse poolée ou essai d'intervention n'ont été publiés depuis le rapport WCRF/AICR 2007.

En 2014, le rapport CUP prostate a été publié. Le niveau de preuve de l'association entre la consommation de fruits et légumes (non féculents) et le risque de cancer de la prostate est « non concluant ».

Dans la SLR associée au rapport, une méta-analyse dose-réponse (13 études prospectives) indique une diminution de 1 % du risque de cancer de la prostate pour 100 g/jour supplémentaires de légumes (à la limite de la significativité) (I<sup>2</sup>=0 %) et une absence d'association significative pour les fruits seuls (16 études prospectives, I<sup>2</sup>=0 %).

#### • **Cas particulier de la tomate**

##### ➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport WCRF/AICR 2007, aucun niveau de preuve n'est mentionné pour l'association entre la consommation de tomate et le risque de cancer de la prostate. Néanmoins, dans la SLR associée au rapport, les méta-analyses dose-réponse réalisées observent une absence d'association entre le risque de cancer de la prostate et la consommation de tomate (3 études prospectives), de tomate cuisinée (2 études cas-témoins) et de tomate crue (3 études cas-témoins) (WCRF/AICR, 2007).

##### ➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, une méta-analyse de six études de cohorte et de 11 études cas-témoins nichées a été publiée (Chen, 2012b) sur la consommation de tomate et de produits dérivés de la tomate et le risque de cancer de la prostate, en comparant les consommations élevées aux consommations faibles. Elle n'indique aucune association entre le risque de cancer de la prostate et une consommation élevée de tomate et de produits dérivés de la tomate.

Dans la SLR associée au rapport 2014, la méta-analyse dose-réponse (7 études prospectives) montre une absence d'association significative entre le risque de cancer de la prostate et la consommation de tomate (crue ou cuisinée).

- **Cas particuliers des légumes crucifères**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

L'association entre la consommation de légumes crucifères et le risque de cancer de la prostate n'est pas mentionnée dans le rapport WCRF/AICR 2007.

Néanmoins, dans la SLR associée au rapport, parmi les études de cohorte et les études cas-témoins disponibles, une méta-analyse dose-réponse réalisée à partir de quatre études cas-témoins observe une diminution significative de 5 % du risque de cancer de la prostate associée à la consommation de légumes crucifères par portion supplémentaire par semaine (WCRF/AICR, 2007).

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, une méta-analyse a été publiée (Liu, 2012) sur la consommation de légumes crucifères et le risque de cancer de la prostate. Cette méta-analyse indique une diminution significative du risque de cancer de la prostate de 10 % associée aux plus fortes consommations de légumes crucifères (comparées aux plus basses) pour l'ensemble des études combinées (7 études de cohorte et 6 études cas-témoins). La diminution est significative pour les études cas-témoins seules, mais pas pour les études de cohorte seules ( $I^2=10\%$ ).

Dans la SLR associée au rapport 2014, une méta-analyse dose-réponse (8 études prospectives) indique une diminution de 4 % du risque de cancer de la prostate pour 50 g/jour supplémentaires de légumes crucifères (à la limite de la significativité,  $I^2=2,6\%$ ).

- **CONCLUSION**

**Les nouvelles données confirment le niveau de preuve « non concluant » pour l'association entre la consommation de fruits et de légumes non féculents et le risque de cancer de la prostate.**

**Les niveaux de preuve des associations entre la consommation de légumes crucifères et la consommation de tomate et le risque de cancer de la prostate sont jugés non concluants.**

- **Fruits et légumes et risque de cancer de la vessie**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Le niveau de preuve de l'association entre la consommation de fruits et la consommation de légumes (non féculents) et le risque de cancer de la vessie a été jugé « non concluant » dans le

rapport WCRF/AICR 2007 (WCRF/AICR, 2007). Aucune méta-analyse n'a pu être réalisée à partir des études de cohorte et des études cas-témoins identifiées dans la SLR.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune nouvelle méta-analyse, ni analyse poolée ou essai d'intervention n'ont été publiés depuis le rapport WCRF/AICR 2007.

• **Cas particulier des crucifères**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

L'association entre la consommation de légumes crucifères et le risque de cancer de la vessie n'est pas mentionnée dans le rapport WCRF/ AICR 2007. Aucune méta-analyse n'a pu être réalisée à partir des études de cohorte et des études cas-témoins identifiées dans la SLR.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport WCRF/AICR 2007, une méta-analyse de cinq études de cohorte et de cinq études cas-témoins a été publiée sur la consommation de légumes crucifères et le risque de cancer de la vessie (Liu, 2013d). Cette méta-analyse ( $I^2=46\%$ ) indique une diminution significative de 20 % du risque de cancer de la vessie associée aux plus fortes consommations de légumes crucifères (comparées aux plus basses). Les analyses sur les études de cohorte seules ( $I^2=73\%$ ) ne montrent pas d'association significative.

➤ **CONCLUSION**

**Le niveau de preuve de l'association entre la consommation de fruits et de légumes (non féculents) et de légumes crucifères et le risque de cancer de la vessie est jugé « non concluant**

• **Fruits et légumes et risque de cancer du col de l'utérus, de l'endomètre et de l'ovaire**

Un niveau de preuve « non concluant » a été établi pour l'association entre la consommation de fruits et légumes (non féculents) et le risque de cancer du col de l'utérus dans le rapport WCRF/AICR 2007, de cancer de l'endomètre dans le rapport du CUP WCRF/AICR 2013 et de cancer de l'ovaire dans le rapport du CUP WCRF/AICR 2014.

- **Résumé : fruits/légumes et cancers**

Localisations de cancer	Types de fruits et légumes	Relation et niveau de preuve des rapports WCRF/AICR les plus récents (CUP ou à défaut le rapport 2007)	Synthèse des résultats des nouvelles études : méta-analyse, analyse poolée ou essai d'intervention	Conclusions
Bouche, pharynx, larynx	Fruits	↘ Probable (2007)	1 MA <sub>OBS</sub> : ↘	↘ Probable
	Légumes	↘ Probable (2007)	1 MA <sub>OBS</sub> : ↘	↘ Probable
Œsophage	Fruits	↘ Probable (2007)	2 MA <sub>OBS</sub> : ↘	↘ Probable
	Légumes	↘ Probable (2007)	2 MA <sub>OBS</sub> : ↘	↘ Probable
Estomac	Fruits	↘ Probable (2007)	1 MA <sub>OBS</sub> : ↘	↘ Probable
	Légumes	↘ Probable (2007)	2 MA <sub>OBS</sub> : ↘	↘ Probable
	Légumes alliacés	↘ Probable (2007)	1 MA <sub>OBS</sub> : ↘	↘ Probable
	Légumes crucifères	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : NS	Non concluant
	Tomate	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA <sub>OBS</sub> : ↘	Non concluant
Nasopharynx	Fruits	↘ Suggéré (2007)	Pas de nouvelles études	↘ Suggéré
	Légumes	↘ Suggéré (2007)	Pas de nouvelles études	↘ Suggéré
Poumon	Fruits	↘ Probable (2007)	1 MA <sub>OBS</sub> : ↘	↘ Probable
	Légumes	↘ Suggéré (2007)	1 MA <sub>OBS</sub> : ↘ (à la limite de la significativité)	↘ Suggéré
	Légumes crucifères	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↘ (femmes)	↘ Suggéré (femmes)
Côlon-rectum	Fruits	↘ Suggéré (2011)	Pas de nouvelles études	↘ Suggéré
	Légumes	↘ Suggéré (2011)	Pas de nouvelles études	↘ Suggéré
	Ail	↘ Probable (2011)	Pas de nouvelles études	↘ Probable
	Légumes crucifères	Pas de niveau de preuve (2011)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↘ (à la limite de la significativité)	↘ Suggéré
Sein	Fruits	Non concluant (2010)	1 MA <sub>PRO, ICL</sub> : ↘ 1 AP <sub>PRO</sub> : Pas d'association	Non concluant
	Légumes	Non concluant (2010)	1 MA <sub>PRO, ICL</sub> : NS 1 AP <sub>PRO</sub> : ↘ (ER-) et NS (ER+)	Non concluant (global et ER+) ↘ Probable (ER-)
	Légumes crucifères	Pas de niveau de preuve (2010)	1 MA <sub>PRO</sub> : ↘	↘ Suggéré
Pancréas	Fruits	Non concluant (2012)	1 AP <sub>PRO</sub> : pas d'association	Non concluant
	Légumes	Non concluant (2012)	1 AP <sub>PRO</sub> : pas d'association	Non concluant
Rein	Fruits	Non concluant (2007)	1 AP <sub>PRO</sub> : ↘ (dose-réponse) et NS (consommations les plus élevées vs les plus faibles) après ajustement sur légumes totaux	Non concluant
	Légumes	Non concluant (2007)	1 AP <sub>PRO</sub> : pas d'association	Non concluant
	Légumes crucifères	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : NS	Non concluant
Prostate	Fruits	Non concluant (2007)	Pas de nouvelles études	Non concluant
	Légumes	Non concluant (2007)	Pas de nouvelles études	Non concluant
	Tomate	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : NS	Non concluant
	Légumes crucifères	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : NS	Non concluant
Vessie	Fruits	Non concluant (2007)	Pas de nouvelles études	Non concluant
	Légumes	Non concluant (2007)	Pas de nouvelles études	Non concluant
	Légumes crucifères	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA <sub>PRO</sub> : NS	Non concluant
Col de l'utérus	Fruits	Non concluant (2007)	Pas de nouvelles études	Non concluant
	Légumes	Non concluant (2007)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Endomètre	Fruits	Non concluant (2013)	Pas de nouvelles études	Non concluant
	Légumes	Non concluant (2013)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Ovaire	Fruits	Non concluant (2014)	Pas de nouvelles études	Non concluant
	Légumes	Non concluant (2014)	Pas de nouvelles études	Non concluant

MA : méta-analyse; AP : analyse poolée; PRO : études d'observations prospectives (cohortes et/ou cas-témoins nichés); OBS : études d'observations (prospectives et cas-témoins); NS : non significatif; ICL, Imperial College London; ER : récepteur aux œstrogènes

- **Conclusion**

Les résultats des nouvelles méta-analyses postérieures aux rapports du WCRF/AICR (2007 et CUP de 2010, 2011, 2012, 2013 et 2014) confirment, avec un niveau de preuve « probable »,

une diminution du risque de cancers de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, de l'estomac associée à la consommation de fruits et la consommation de légumes, une diminution du risque de cancer du poumon associée à la consommation de fruits et une diminution du risque de cancer colorectal associée à la consommation d'ail. Ils indiquent une diminution du risque de cancer du sein (ER-) associée à la consommation de légumes, avec un niveau de preuve « probable ».

Ils confirment une diminution du risque de cancer du poumon associée à la consommation de légumes, avec un niveau de preuve « suggéré ». Ils indiquent une diminution du risque de cancer du poumon, du côlon-rectum et du sein, associée à la consommation de légumes crucifères avec un niveau de preuve « suggéré ». En l'absence de nouvelles données, le niveau de preuve « suggéré » pour la diminution du risque de cancer colorectal et du nasopharynx, associé à la consommation de fruits et légumes reste inchangé.

Les résultats disponibles pour les autres localisations de cancer (pancréas, rein, prostate, vessie, col de l'utérus, endomètre, ovaire ; sein et sein ER+ pour les légumes non féculents) ne permettent pas de conclure (niveau de preuve « non concluant ») à une association entre le risque de ces cancers et la consommation de fruits et légumes.

### **c) Fibres alimentaires**

Les fibres alimentaires regroupent des polymères glucidiques (Degré de polymérisation :  $DP \geq 3$ ) d'origine végétale, associés ou non dans la plante, à de la lignine ou à d'autres constituants non glucidiques (polyphénols, cires, saponines, cutine, phytates, phytostérols...) et des polymères glucidiques transformés (physiquement, enzymatiquement ou chimiquement) ou synthétiques. En outre, les fibres alimentaires ne sont ni digérées, ni absorbées dans l'intestin grêle.

Elles présentent l'une au moins des propriétés suivantes :

- Augmentation de la production des selles ;
- Stimulation de la fermentation colique ;
- Diminution de la cholestérolémie à jeun ;
- Diminution de la glycémie et/ou de l'insulinémie post-prandiale(s) (après le repas).

- **Exposition en France**

La moyenne de consommation de fibres de la population adulte en France est de 17,5 g/jour (19,2 g chez les hommes et 16 g chez les femmes) (Afssa, 2009 ; Castetbon, 2009). Seuls 19,3 % des hommes et 8,3 % des femmes atteignent le seuil de 25 g/jour (minimum recommandé). En dehors des différences entre hommes et femmes, les apports en fibres augmentent avec l'âge et le niveau d'éducation. Les aliments qui contribuent le plus à l'apport en fibres dans l'alimentation des Français sont le pain, les légumes et les fruits. Les légumes secs et les aliments complets (pain complet, pâtes complètes, riz complets...), bien que riches en fibres sont assez peu consommés par les Français (Afssa, 2009).

- **Mécanismes**

Les fibres sont des polymères glucidiques indigestibles, elles transitent plus ou moins intactes dans le tube digestif et parviennent au niveau du côlon où elles seront plus ou moins fermentées par la flore bactérienne.

Les fibres sont susceptibles d'agir sur des mécanismes impliqués dans le développement de différents cancers. Les aliments riches en fibres sont en général peu énergétiques (les fibres ne sont pas des macronutriments énergétiques), ils contribuent donc à une alimentation à densité énergétique réduite et présentent également un index glycémique peu élevé (les fibres contribuent à ralentir l'absorption du glucose au niveau intestinal et sont elles-mêmes des glucides indigestibles), ce qui permet de limiter l'hyperinsulinisme et ses conséquences à long terme comme l'insulino-résistance. La consommation de fibres serait d'autre part associée à une diminution d'activité de l'Insulin Growth Factor 1 (IGF-1), facteur de prolifération cellulaire (Johnston, 2010 ; Probst-Hensch, 2003 ; Robertson, 2005). On associe généralement aux fibres une réduction de l'inflammation, d'une part grâce aux acides gras à courte chaîne (AGCC) anti-inflammatoires produits au niveau du côlon et intégrant la circulation (Kantor, 2013 ; Ma, 2008) et, d'autre part, grâce à une optimisation de la flore colique (quantité, diversité, activité...) (Cotillard, 2013) permettant de renforcer la barrière intestinale et limitant ainsi les processus inflammatoires.

Par ailleurs, les fibres pourraient avoir un effet protecteur vis-à-vis des cancers hormonodépendants (cancer du sein par exemple) en participant à la réduction des concentrations d'hormones stéroïdiennes circulantes (Dorgan, 1996 ; Longcope, 2000 ; Moore, 1998 ; Ross, 1990) à travers différents mécanismes : liaison aux oestrogènes au niveau intestinal favorisant ainsi leur excrétion fécale ; augmentation des niveaux de SHBG (Sex Hormone Binding globulin), protéine de liaison aux hormones stéroïdiennes ; diminution de l'activité de la

$\beta$ -glucuronidase (Cohen, 1996 ; Moore, 1998) (enzyme de déconjugaison des estrogènes leur permettant de réintégrer la circulation) ce qui limite ainsi la réabsorption intestinale des estrogènes.

En outre, la diminution de risque de cancer colorectal associée à la consommation de fibres (niveau de preuve convaincant (WCRF/AICR, 2007)) est soutenue par des hypothèses mécaniques faisant intervenir une action locale des fibres au niveau du côlon (Aune, 2011b ; Moore, 1998 ; WCRF/AICR, 2007). D'une part, les fibres exercent une action mécanique : augmentation du volume des selles et dilution des éléments carcinogènes par fixation d'eau ; réduction du temps de transit intestinal et ainsi de la durée de contact entre éléments carcinogènes et épithélium colique ; enfin, liaison aux éléments carcinogènes et acides biliaires secondaires (associés à une augmentation de risque de cancer colorectal) entraînant leur élimination fécale. D'autre part, la fermentation des fibres produit des acides gras à chaîne courte (butyrate, propionate, acétate) auxquels sont attribuées des propriétés antiprolifératives en s'opposant à l'action proliférative des acides biliaires secondaires (McMillan, 2000) et pro-apoptotiques (en plus des propriétés anti-inflammatoires pré-citées).

- **Fibres et risque de cancer du côlon et du rectum**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les résultats concernant la consommation d'aliments contenant des fibres, issus des études d'intervention et des méta-analyses réalisées dans le cadre du rapport du CUP WCRF/AICR 2011, à partir d'études prospectives, sont en faveur d'une diminution du risque de cancer du côlon-rectum. Un niveau de preuve « convaincant » est associé à ces résultats (WCRF/AICR, 2011).

La méta-analyse de l'équipe de l'ICL (19 études prospectives) sur laquelle est basé le rapport de 2011 montre une diminution significative de 12 % du risque de cancer du côlon-rectum associée aux plus fortes consommations de fibres (*versus* les plus faibles) et une diminution de risque de 10 % pour chaque augmentation de 10 g de fibres par jour (Aune, 2011b). Ces résultats sont plus prononcés chez les femmes que chez les hommes, mais il est probable que la différence entre les deux soit liée au différentiel de puissance statistique. Plus spécifiquement, la consommation de fibres issues de produits céréaliers est associée à une diminution de risque de 10 % du cancer colorectal (plus fortes consommations et pour chaque augmentation de 10 g/jour), et la consommation d'aliments complets à une diminution de 21 % du risque de cancer colorectal pour les plus fortes consommations (*versus* les plus faibles) et de 17 % pour chaque augmentation de trois portions d'aliments complets par jour (soit 80 g). Les autres types de

fibres ne sont pas significativement associés au risque de cancer colorectal dans cette méta-analyse. Des analyses par sous-localisations montrent que ces résultats sont retrouvés pour le cancer du côlon, mais pas pour le cancer du rectum. Toutefois, le nombre d'études et de cas étant limité pour le cancer du rectum, on ne peut pas conclure à une réelle différence entre les deux sous-localisations.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune méta-analyse ni analyse poolée ni essai d'intervention n'a été publié depuis les travaux de l'ICL de 2011 (Aune, 2011b ; WCRF/AICR, 2011).

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats permettent de conclure avec un niveau de preuve « convaincant » à une diminution de risque de cancer colorectal associée à la consommation de fibres.**

• **Fibres et risque de cancer du sein**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les méta-analyses réalisées dans le cadre du rapport du CUP WCRF/AICR, 2010, à partir de sept études prospectives, sur consommation de fibres et risque de cancer du sein après la ménopause ne permettent pas de conclure. Les études montrent plutôt une diminution de risque ou une absence d'effet et le niveau de preuve a été défini comme « non concluant ».

Depuis le rapport CUP de 2010, l'équipe de l'ICL, en charge des méta-analyses WCRF/AICR a publié une nouvelle méta-analyse (16 études prospectives) sur les relations fibres – cancer du sein, à la fois avant et après la ménopause (Aune, 2012d). Cette étude montre une diminution significative de 7 % du risque de cancer du sein pour les plus fortes consommations de fibres (*versus* les plus faibles) (en particulier, diminution du risque de 9 % pour des consommations supérieures à 25 g/jour) et une diminution de 5 % pour chaque augmentation de 10 g/jour (la méta-analyse dose-réponse ayant inclus 15 études prospectives, avec une absence d'hétérogénéité,  $I^2=0$  %). Plus spécifiquement, la consommation de fibres de type soluble est associée à une diminution de risque de cancer du sein de 9 % pour les consommations les plus fortes et de 26 % pour chaque augmentation de 10 g/jour. Les autres types de fibres testées (fibres de fruits, de légumes, de céréales et fibres insolubles) ne sont pas associés au risque de cancer du sein dans cette méta-analyse. Les résultats sur le lien entre consommation de fibres totales et risque de cancer du sein ne sont pas significatifs dans les analyses stratifiées sur le statut ménopausique.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune méta-analyse ou analyse poolée ni essai d'intervention n'a été publié depuis la méta-analyse de Aune, 2012.

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats permettent de conclure avec un niveau de preuve « probable » à une diminution de risque de cancer du sein associée à la consommation de fibres.**

- **Fibres et risque de cancer de l'œsophage**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les études identifiées dans le cadre des travaux de revue de la littérature du WCRF/AICR en 2007 n'ont pas permis de réaliser de méta-analyse (1 étude de cohorte et 9 études cas-témoins dont 5 présentant une diminution significative de risque de cancer de l'œsophage associée aux plus fortes consommations de fibres). Cependant, le niveau de preuve de l'association inverse entre consommation de fibres et risque de cancer de l'œsophage a été qualifié de « suggéré » (WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport de 2007, une méta-analyse portant sur 10 études cas-témoins a été publiée (Coleman, 2013). Cette méta-analyse conclut à une diminution de risque de cancer de l'œsophage (adénocarcinome) de 34 % associée aux plus fortes consommations de fibres (*versus* les plus faibles) avec toutefois une hétérogénéité importante ( $I^2=83\%$ ,  $p<0,001$ ).

➤ **CONCLUSION**

**Les nouveaux résultats vont dans le sens des conclusions du WCRF/AICR de 2007, suggérant une diminution de risque de cancer de l'œsophage associée à la consommation de fibres (niveau de preuve « suggéré »).**

- **Fibres et risque de cancer de l'endomètre**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les résultats des méta-analyses réalisées dans le cadre des travaux du CUP WCRF/AICR, 2013 portant sur le lien entre consommation de fibres et cancer de l'endomètre ont été jugés insuffisants pour conclure (WCRF/AICR, 2013). Cette méta-analyse, portant sur trois études prospectives, suggère une augmentation de risque de 9 % associée à chaque augmentation de 10 g/jour. Cette association porte toutefois sur un nombre restreint d'études prospectives (3 seulement). Deux des trois études prospectives, incluses dans cette méta-analyse, n'observent aucune association entre consommation de fibres totales et risque de cancer de l'endomètre (Aarestrup, 2012 ; Cui, 2011 ; Cust, 2007). Les résultats de Cui (Cui, 2011) suggèrent une augmentation de risque de cancer de l'endomètre associée à la consommation de fibres totales, mais cette association disparaît lorsque les modèles sont ajustés sur l'énergie. Cette étude suggère également une augmentation de risque de cancer de l'endomètre associée à la

consommation de fibres provenant des céréales, cette association est néanmoins faible même si elle est plus marquée pour le cancer de l'endomètre après la ménopause. Le WCRF/AICR a donc jugé que le niveau de preuve était insuffisant pour conclure.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Aucune méta-analyse ni analyse poolée ni essai d'intervention n'a été publié depuis les travaux du CUP WCRF/AIRC, 2013.

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de fibres et risque de cancer de l'endomètre (niveau de preuve « non concluant »).**

• **Fibres et risque de cancer de l'estomac**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Les résultats des méta-analyses réalisées dans le cadre des travaux du WCRF/AICR de 2007 portant sur les liens entre consommation de fibres et risque de cancer de l'estomac ont été jugés insuffisants pour conclure. Deux méta-analyses ont été réalisées : la première, portant sur deux études prospectives de cohorte n'a observé aucune association pour chaque augmentation de 5 g de fibres par jour ; la deuxième, portant sur neuf études cas-témoins a observé une diminution de risque de 17 % pour chaque augmentation de 5 g de fibres par jour avec toutefois une hétérogénéité importante ( $I^2=75\%$ ,  $p<0,001$ ) (WCRF/AICR, 2007).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport de 2007, une méta-analyse portant sur deux études de cohorte et 19 études cas-témoins a été réalisée (Zhang, 2013). Cette étude a observé une diminution significative de risque associée aux plus fortes consommations de fibres (*versus* les plus faibles) ( $OR=0,58$ ) avec toutefois une hétérogénéité modérée ( $I^2=62,2\%$ ,  $p<0,001$ ) et à chaque augmentation de 10 g/jour (2 études cas-témoins,  $OR=0,56$ ). Cette diminution de risque est également observée pour tous les types de fibres (céréales, fruits, légumes, insolubles et solubles).

➤ **CONCLUSION**

**Du fait de la nature majoritairement non prospective des études disponibles, ces résultats ne permettent pas de conclure sur la relation entre consommation de fibres et risque de cancer de l'estomac (niveau de preuve : « non concluant »).**

• **Fibres et risque de cancer : autres localisations**

Le niveau de preuve associé aux relations entre consommation de fibres et autres localisations de cancer (bouche, larynx, pharynx, poumon, pancréas, ovaire et prostate) était trop limité pour

conclure (niveau de preuve « non concluant »). Le plus souvent, les conclusions ne sont pas possibles, car le nombre d'études prospectives disponibles est insuffisant pour mettre en oeuvre une méta-analyse. Pour ces autres localisations de cancers, aucune méta-analyse ni analyse poolée n'a été publiée depuis les travaux de 2007 (WCRF/AICR, 2007), 2012 pour le pancréas (WCRF/AICR, 2012) ou 2014 pour l'ovaire (WCRF/AICR, 2014a).

En 2014, le rapport CUP prostate a été publié. Le niveau de preuve de l'association entre la consommation de fibres et le risque de cancer de la prostate est jugé « non concluant ». Dans le rapport et dans la SLR associé à ce rapport aucune méta-analyse n'est mentionnée.

- **Résumé : fibres et cancers**

Localisations de cancer	Relation et niveau de preuve des rapports WCRF/AICR les plus récents (CUP ou à défaut le rapport 2007)	Synthèse des résultats des nouvelles études : méta-analyse, analyse poolée ou essai d'intervention	Conclusions
Côlon-rectum	↘ Convaincant (2011)	Pas de nouvelles études	↘ Convaincant
Sein	Non concluant (2010)	MA <sub>PRO, ICL</sub> : ↘	↘ Probable
Œsophage	↘ Suggéré (2007)	MA <sub>CT</sub> : ↘	↘ Suggéré
Endomètre	Non concluant (2013)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Estomac	Non concluant (2007)	MA <sub>OBS</sub> : ↘	Non concluant
Ovaire	Non concluant (2014)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Pancréas	Non concluant (2012)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Bouche, larynx, pharynx, poumon et prostate	Non concluant (2007)	Pas de nouvelles études	Non concluant

MA : méta-analyse; AP : analyse poolée; PRO : études d'observations prospectives (cohortes et/ou cas-témoins nichés); OBS : études d'observations (prospectives et cas-témoins); CT : études cas-témoins; EI : essai d'intervention; NS : non significatif; ICL : Imperial College London

- **Conclusion**

Ces résultats confirment une diminution de risque de cancer colorectal associée à la consommation de fibres avec un niveau de preuve « convaincant », et suggèrent de manière probable une diminution de risque de cancer du sein. Ils confirment une diminution de risque de cancer de l'œsophage avec un niveau de preuve « suggéré ». Les résultats disponibles pour les autres localisations de cancer (endomètre, estomac, ovaire, pancréas, bouche, larynx, pharynx, poumon et prostate) ne permettent pas de conclure.

#### d) Produits laitiers

Tels que définis par le PNNS, les produits laitiers regroupent le lait et boissons à base de lait, les yaourts, les petits suisses, les fromages blancs et les fromages (frais, affinés...).

Selon les études épidémiologiques, le terme général « produits laitiers » peut recouvrir différentes catégories d'aliments plus ou moins larges, y compris des produits à base de lait riches en graisses (beurre, crème) ou en sucres (crèmes desserts ou glacés).

- **Exposition en France**

En 2006 en France, les adultes ont consommé environ 200 g/jour de produits laitiers (lait, ultra frais laitier et fromage) (Afssa, 2009 ; Castetbon, 2009).

La consommation en produits laitiers correspond au repère du PNNS (« 3 par jour » chez les adultes) pour 29 % des adultes (31,1 % chez les hommes et 27,0 % chez les femmes). Un quart des hommes ont tendance à en consommer plus (*versus* 16,6 % des femmes), tandis que les femmes sont plus nombreuses en proportion à en consommer moins que le repère du PNNS (56 % des femmes *versus* 44 % des hommes). La fréquence de consommation en produits laitiers en adéquation avec le repère du PNNS augmente avec l'âge chez les adultes (USEN, 2007).

La consommation de fromage ou de lait n'est pas influencée par le statut social. En revanche, la consommation des ultra frais laitiers (yaourts, fromage blanc...) est plus élevée chez les personnes ayant un revenu plus élevé (Recours, 2006).

- **Mécanismes d'action**

Les produits laitiers se caractérisent par une grande diversité (lait, fromage, yaourt...) et contiennent une large variété de constituants bioactifs susceptibles d'influencer le risque de cancer. L'hétérogénéité observée dans les différentes analyses pourrait dépendre des différentes compositions du lait dans les différentes populations.

- **Mécanismes en faveur d'un effet protecteur de constituants des produits laitiers**

Le calcium pourrait expliquer, au moins en partie, l'effet potentiellement protecteur des produits laitiers sur le risque de cancer. Il faut noter que les produits laitiers sont souvent la principale source alimentaire de calcium, au moins dans les pays développés. Le calcium a des effets directs en influençant plusieurs voies intracellulaires conduisant à la réduction de la croissance et l'induction de la différenciation et de l'apoptose des cellules normales et tumorales (Lamprecht, 2001). En particulier, le calcium régule négativement la production de l'hormone parathyroïde, ce qui peut réduire la mitose et augmenter l'apoptose (McCarty, 2000). Parmi les constituants du lait, certains composants, notamment lipidiques, ont montré des effets protecteurs sur la cancérogenèse au moins dans des études expérimentales : les acides gras conjugués de l'acide linoléique (CLA), l'acide butyrique et la sphingomyéline (à travers ses métabolites sphingosine et céramides) (Hague, 1995 ; Kelley, 2007 ; Parodi, 1997).

Les bactéries lactiques contenues dans certains produits laitiers pourraient potentiellement expliquer l'effet protecteur sur le cancer colorectal (Norat, 2003).

➤ **Mécanismes en faveur d'un effet délétère de constituants des produits laitiers**

En revanche, des apports élevés en calcium régulent négativement la formation de 1,25 dihydroxy vitamine D3 à partir de la vitamine D, ce qui peut entraîner une augmentation de la prolifération cellulaire. Cette hypothèse est avancée pour expliquer l'augmentation du risque de cancer de la prostate (Schulman, 2001) avec la consommation de lait.

La consommation élevée de lait augmente, indépendamment de sa composition en glucides et lipides, le taux sanguin d'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) qui a été associé à un risque accru de cancer de la prostate (Chan, 1998) et du sein (EHBCCollGroup, 2010). Cet effet serait un effet indirect d'une augmentation de sécrétion d'IGF-1 puisque ce dernier n'est plus détecté dans le lait après un traitement UHT (le lait UHT représente 97 % des ventes de lait en France). On observe également une réduction d'environ 80 % de la teneur en IGF-1 au cours de la fermentation lactique - procédé technologique permettant la fabrication de laits fermentés, dont les yaourts.

Le lait et les produits laitiers représentent une part non négligeable de l'apport en lipides dans le régime type occidental (Western diet) et en particulier en acides gras saturés. Ces derniers augmentent la production d'insuline et peuvent induire l'expression de certains médiateurs de l'inflammation associés à la cancérogenèse (CRP, IL-6, TNFa...) (Giugliano, 2006).

➤ **Côlon-rectum**

En plus de l'effet direct du calcium sur la réduction de la prolifération cellulaire dans le côlon et le rectum (cf. plus haut), le calcium a également des effets indirects puisqu'il peut lier les acides biliaires secondaires pro-inflammatoires et les acides gras, les empêchant d'endommager la paroi intestinale en réduisant leurs effets prolifératifs sur l'épithélium colique (Newmark, 1984). Le calcium réduirait également le nombre de mutations du gène K-ras dans les tumeurs colorectales chez le rat (Llor, 1991).

Un autre composant des produits laitiers potentiellement protecteur est la lactoferrine (Tsuda, 2010) et la vitamine D dans les produits laitiers enrichis (Norat, 2003 ; Touvier, 2011).

Alors que certains composants lipidiques des produits laitiers, comme les acides gras conjugués (CLA) et l'acide butyrique ont montré un effet protecteur dans des études expérimentales (Hague, 1995), les acides gras saturés présents en grande quantité dans les produits laitiers riche en matières grasses (fromage en particulier) augmentent les niveaux d'acides biliaires dans le côlon (Narisawa, 1978), ainsi que la production d'insuline et l'expression de ses récepteurs sur les cellules coliques (Bruce, 2000).

### ➤ **Prostate**

En plus des mécanismes liés au calcium et à l'IGF-1 (Boutron-Ruault, 2013), les lipides sont suspectés d'augmenter les taux d'androgènes, mais aussi d'oestrogènes, associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate (Fleshner, 2004 ; Hamalainen, 1984 ; Hill, 1980). Dans les pays développés, le lait industriel contient des quantités non négligeables d'oestrogènes (Qin, 2004).

L'augmentation du risque de cancer de la prostate associé à la consommation de lait pourrait être en partie due aux protéines contenues dans les produits laitiers (Allen, 2008) ou à l'acide phytanique (Wright, 2012).

## • **Produits laitiers et risque de cancer colorectal**

### ➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport du CUP WCRF/AICR 2011, le panel d'experts juge que la consommation de lait est associée à une diminution du risque de cancer colorectal avec un niveau de preuve « probable » et que la consommation de fromage est associée à une augmentation de risque avec un niveau de preuve « suggéré » (WCRF/ AICR, 2011). Aucun niveau de preuve pour les produits laitiers totaux n'est mentionné.

- **Produits laitiers totaux.** L'équipe de l'ICL a publié, après les conclusions du CUP 2011, une méta-analyse réalisée à partir de 19 études prospectives (Aune, 2012e). Leur analyse dose-réponse (10 études) est en faveur d'une diminution significative du risque de cancer colorectal de 17 % avec la consommation de produits laitiers totaux par portion de 400 g/jour. L'effet dose-réponse est linéaire au-delà de 100 g/jour. L'effet bénéfique des produits laitiers totaux est retrouvé pour le cancer du côlon (5 études), mais n'est pas significatif pour le cancer du rectum (4 études).
- **Lait.** Dans cette même publication (Aune, 2012e), la méta-analyse de neuf études de cohorte (sans hétérogénéité,  $I^2=0$  %) montre une diminution significative du risque de cancer colorectal de 10 % par portion de 200 g/jour de lait. Les résultats de l'analyse dose-réponse sont en faveur d'une association non linéaire : la réduction du risque de cancer colorectal est faible en dessous de 200 g/jour, mais devient forte (de 20 à 30 % de réduction observée) lorsque l'apport en lait se situe entre 500 et 800 g/jour. Lorsque les cancers du côlon et du rectum sont considérés

séparément, la diminution de risque est significative pour le cancer du côlon uniquement (diminution de 12 %).

- **Fromage.** Dans la publication de l'ICL de 2012, l'analyse dose-réponse (par portion de 50 g/jour) ne montre pas d'association entre la consommation de fromage et le risque de cancer colorectal (7 études de cohorte avec une hétérogénéité  $I^2=28$  %) ni le risque de cancer du côlon (5 cohortes) ni du rectum (3 cohortes).
- **Autres produits laitiers.** Les méta-analyses de l'ICL (Aune, 2012e) ne montrent pas d'association significative entre le risque de cancer colorectal et la consommation d'autres sous-groupes de produits laitiers (produits riches en graisses, lait écrémé...).

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis la publication du travail conduit par l'équipe de l'ICL (Aune, 2012e), aucune nouvelle méta-analyse et analyse poolée et aucun essai d'intervention n'ont été publiés.

➤ **CONCLUSION**

**Comme établi par le CUP 2011, le niveau de preuve de la diminution du risque de cancer colorectal par la consommation de lait est « probable ». En revanche, au vu des nouvelles méta-analyses réalisées par l'équipe de l'ICL (Aune, 2012e), le niveau de preuve concernant l'association entre risque de cancer colorectal et consommation de produits laitiers totaux est « probable ». L'association entre risque de cancer colorectal et consommation de fromage est jugée « non concluante ».**

• **Produits laitiers et risque de cancer de la prostate**

➤ **Les conclusions du WCRF/AICR**

Le panel d'experts du WCRF/AICR a jugé que le niveau de preuve de l'augmentation du risque de cancer de la prostate avec la consommation de produits laitiers totaux (lait et produits laitiers combinés) est « suggéré » (WCRF/AICR, 2007). Aucun niveau de preuve pour le lait considéré séparément n'est mentionné.

La méta-analyse dose-réponse (par portion/jour) du rapport WCRF/AICR 2007, à partir de huit études prospectives (6 études de cohorte et 2 études cas-témoins nichées), montre une augmentation significative du risque de 6 % pour les produits laitiers (hors lait), avec une hétérogénéité modérée ( $I^2=52,6$  %). Pour le lait considéré séparément, l'association avec le cancer de la prostate n'est pas significative dans la méta-analyse de huit études prospectives.

➤ **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Deux nouvelles méta-analyses ont été publiées depuis le rapport du WCRF/AICR 2007 (Huncharek, 2008 ; Qin, 2007).

Les résultats de Qin incluant jusqu'à 13 études de cohorte dans des pays occidentaux plutôt forts consommateurs, suggèrent une augmentation significative du risque de cancer de la prostate de 13 % pour les fortes consommations de produits laitiers totaux *versus* les plus faibles consommations et de 21 % à la limite de la significativité pour les fortes consommations de lait considéré séparément (8 études de cohorte). L'hétérogénéité entre études n'est pas renseignée dans cet article.

La méta-analyse de Huncharek met en évidence sur 11 études de cohorte, une augmentation de 11 % du risque d'adénocarcinome de la prostate avec les fortes consommations de produits laitiers totaux (*versus* les plus faibles consommations), association qui n'est plus significative après ajustement sur le calcium. L'augmentation du risque d'adénocarcinome est à la limite de la significativité dans la méta-analyse de 24 études cas-témoins (OR=1,14). Les auteurs soulignent l'hétérogénéité de la définition des produits laitiers utilisée dans les études qui incluent pour certaines le beurre ou les crèmes.

Concernant le lait, la méta-analyse de 11 études de cohorte ne montre pas d'augmentation significative du risque d'adénocarcinome de la prostate avec les fortes consommations de lait considéré séparément *versus* les plus basses, contrairement à la sous-analyse de 10 études cas-témoins (OR=1,28). Néanmoins, ces études cas-témoins étaient hétérogènes (p=0,04).

En 2014, le rapport CUP prostate a été publié. Dans ce rapport le niveau de preuve de l'association entre la consommation de produits laitiers totaux et le risque de cancer de la prostate reste « suggéré ». Aucun niveau de preuve pour le lait considéré séparément n'est mentionné.

La méta-analyse dose-réponse (par 400 g/jour), à partir de 15 études prospectives, montre une augmentation significative de 7 % pour les produits laitiers totaux, avec une hétérogénéité modérée (I<sup>2</sup>=44 %). Après stratification selon le stade du cancer de la prostate (localisé à avancé), la méta-analyse dose-réponse ne montre pas d'association significative.

Pour le lait considéré séparément, l'association avec le cancer de la prostate n'est pas significative dans la méta-analyse dose-réponse (par 200 g/jour) de 14 études prospectives.

#### ➤ CONCLUSION

**L'ensemble de ces données confirme les conclusions du WCRF/ AICR : le niveau de preuve lié à l'augmentation du risque de cancer de la prostate avec la consommation de produits laitiers totaux est « suggéré ».**

**Les résultats concernant le lait pris séparément ne permettent pas de conclure (niveau de preuve « non concluant »).**

- **Produits laitiers et risque de cancer de la vessie**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport du WCRF/AICR 2007, le niveau de preuve de la diminution du risque de cancer de la vessie avec la consommation de lait est « suggéré » (WCRF/AICR, 2007). La méta-analyse de quatre études de cohorte indique une diminution significative de 18 % par portion journalière de lait, ce résultat n'est pas retrouvé dans la méta-analyse de trois études cas-témoins. L'association avec la consommation de produits laitiers totaux n'a pas été évaluée.

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport du WCRF/AICR 2007, deux nouvelles méta-analyses ont été publiées (Li, 2011 ; Mao, 2011).

Les résultats de Li ne mettent pas en évidence d'association significative entre la consommation de produits laitiers totaux (y compris le lait) dans la méta-analyse de deux études de cohorte et quatre études cas-témoins ou des deux études de cohorte seules.

La méta-analyse réalisée à partir de cinq études de cohorte et neuf études cas-témoins n'observe pas d'association significative avec les fortes consommations de lait considérées séparément (*versus* faibles consommations). L'hétérogénéité entre études est significative ( $p=0,004$ ). L'association entre consommation de lait et cancer de la vessie n'est pas significative non plus quand la méta-analyse est restreinte aux cinq études de cohorte seules (Li, 2011).

La deuxième méta-analyse (Mao, 2011) ne porte que sur la consommation de lait. Sur six études de cohorte et 13 études cas-témoins, une réduction de 16 % du risque de cancer de la vessie et du tractus urinaire (rein, pelvis et urètre) est observée pour les fortes consommations de lait (*versus* faibles consommations). Dans la méta-analyse des six études de cohorte seules, la diminution de 12 % du risque de cancer de la vessie est à la limite de la significativité. Le fait de mélanger des localisations différentes rend difficile la comparaison de ces résultats avec les précédentes méta-analyses.

- **CONCLUSION**

**Ces nouvelles données ne permettent pas de conclure quant à l'association entre consommation de produits laitiers totaux et risque de cancer de la vessie (niveau de preuve « non concluant »).**

**Pour la consommation de lait considéré séparément, l'ensemble de ces résultats confirment les conclusions du WCRF/AICR 2007 : le niveau de preuve de la diminution du risque de cancer de la vessie avec la consommation de lait est « suggéré ».**

- **Produits laitiers et risque de cancer du sein**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport du WCRF/AICR 2007, le niveau de preuve de l'association entre cancer du sein (avant et après la ménopause séparément) et produits laitiers totaux (y compris le lait) est jugé « non concluant » (WCRF/AICR, 2007). La méta-analyse réalisée sur deux études de cohorte suggère une diminution faible (3 %), mais significative du risque de cancer du sein après la ménopause par portion journalière de produits laitiers totaux.

Il n'y a pas eu de nouvelle méta-analyse concernant les produits laitiers totaux réalisée dans le cadre du CUP 2010 et donc le niveau de preuve « non concluant » a été maintenu.

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport du WCRF/AICR, une nouvelle méta-analyse sur 12 études de cohorte a été publiée (Dong, 2011). Dans l'analyse dose-réponse par portion de 200 g/jour, la consommation de produits laitiers totaux (y compris le lait) est associée à une diminution significative du risque de cancer du sein de 4 % (8 études de cohorte). Avant la ménopause (5 études), la comparaison des plus fortes consommations de produits laitiers totaux (*versus* les plus faibles consommations) met en évidence une diminution de 21 % du risque de cancer du sein. Néanmoins, cette méta-analyse à partir de cinq études de cohorte présente une hétérogénéité modérée ( $I^2=49,7\%$ ). Les autres analyses (produits laitiers après la ménopause, lait en fonction ou non du statut ménopausique) ne montrent pas d'association significative.

- **CONCLUSION**

**Sur la base de ces nouvelles données, le niveau de preuve de la diminution du risque de cancer du sein associée à la consommation de produits laitiers totaux est qualifié de « suggéré ».**

- **Produits laitiers et risque de cancer du rein**

- **Les conclusions du WCRF/AICR**

Dans le rapport du WCRF/AICR 2007, le niveau de preuve de l'association entre cancer du rein et produits laitiers totaux (y compris le lait) est « non concluant » (WCRF/AICR, 2007). Il n'y a pas de niveau de preuve défini pour le lait considéré séparément.

- **Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR**

Depuis le rapport du WCRF/AICR 2007, une nouvelle méta-analyse portant sur 12 études de cohorte a été publiée (Lee, 2007). Elle ne montre pas d'association significative entre cancer du rein et consommation de lait (consommation la plus élevée *versus* la plus faible et dose-réponse).

## ➤ CONCLUSION

Ces nouvelles données ne permettent pas de conclure sur l'association entre risque de cancer du rein et consommation de produits laitiers totaux ou consommation de lait (considéré séparément), le niveau de preuve est « non concluant ».

### • Produits laitiers et risque de cancer : autres localisations

Dans le rapport du WCRF/AICR 2007, le CUP pancréas 2012, le CUP endomètre 2013 et le CUP ovaire 2014, le niveau de preuve associé aux relations entre consommation de produits laitiers et les autres localisations de cancers (testicule, lymphome, bouche-pharynx-larynx, œsophage, poumon, estomac, pancréas, ovaire, endomètre, peau (lait seulement)) est jugé « non concluant ».

### • Résumé : produits laitiers et cancers

Localisations de cancer	Relation et niveau de preuve des rapports WCRF/AICR les plus récents (CUP ou à défaut le rapport 2007)	Synthèse des résultats des nouvelles études : méta-analyse, analyse poolée ou essai d'intervention	Conclusions
Côlon-rectum	Produits laitiers totaux : pas de niveau de preuve	Produits laitiers totaux : 1 MA <sub>PRO, ICL</sub> : ↘	Produits laitiers totaux : ↘ Probable
	Lait : ↘ Probable (2011)	Lait : 1 MA <sub>PRO, ICL</sub> : ↘	Lait : ↘ Probable
	Fromage : ↗ Suggéré (2011)	Fromage : 1 MA <sub>PRO, ICL</sub> : NS	Fromage : non concluant
Prostate	Produits laitiers totaux : ↗ Suggéré (2007)	2 MA <sub>PRO</sub> ↗ (dont 1 NS si ajustement sur Ca)	Produits laitiers : ↗ Suggéré
	Lait : pas de niveau de preuve	1 MA <sub>PRO</sub> ↗ (à la limite de la significativité) et 1 MA <sub>PRO</sub> : NS	Lait : non concluant
Vessie	Produits laitiers totaux : pas de niveau de preuve	Produits laitiers totaux : 1 MA <sub>PRO</sub> NS	Produits laitiers totaux : Non concluant
	Lait : ↘ Suggéré (2007)	Lait : 1 MA <sub>PRO</sub> : NS et 1 MA <sub>PRO</sub> : ↘ (à la limite de la significativité, vessie + tractus urinaire)	Lait : ↘ Suggéré
Sein (avant et après la ménopause confondus)	Produits laitiers totaux : Non concluant (2010)	Produits laitiers totaux : 1 MA <sub>PRO</sub> : ↘	Produits laitiers totaux : ↘ Suggéré
Rein	Produits laitiers totaux : Non concluant (2007)	Produits laitiers totaux : pas de nouvelles études	Produits laitiers totaux : Non concluant
	Lait : pas de niveau de preuve	Lait : 1 MA <sub>PRO</sub> : NS	Lait : Non concluant
Ovaire	Non concluant (2014)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Endomètre	Non concluant (2013)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Pancréas	Non concluant (2012)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Œsophage, bouche, larynx, pharynx, poumon, estomac, testicule, lymphome, peau	Non concluant (2007)	Pas de nouvelles études	Non concluant

MA : méta-analyse; PRO : études d'observations prospectives (cohortes et/ou cas-témoins nichés); EI : essai d'intervention; NS : non significatif; ICL : Imperial College London

### • Conclusion

L'examen des rapports du WCRF/AICR et CUP ainsi que des méta-analyses publiées postérieurement permet de conclure à une diminution qualifiée de « probable » du risque de cancer colorectal avec la consommation de lait considéré séparément ou de produits laitiers totaux (y compris le lait).

L'ensemble des données disponibles suggèrent également un effet protecteur du lait considéré séparément sur le cancer de la vessie et des produits laitiers totaux sur le cancer du sein. La consommation de produits laitiers est associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate avec un niveau de preuve « suggéré ». L'association entre cancer colorectal et consommation de fromage apparaît comme « non concluante » plutôt que « suggérée » au vu des nouvelles données. Pour toutes les autres localisations (rein, ovaire, endomètre, pancréas, œsophage, bouche, pharynx, larynx, poumon, estomac, testicule, lymphome et peau), les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à la relation entre consommation de produits laitiers totaux ou de lait considéré séparément et le risque de ces différents cancers.

### **e) Les fameux aliments « anti-cancer »**

Certains aliments reviennent souvent dans la littérature de vulgarisation médicale, sous le terme générique d'aliments « anti-cancer ». Il convient déjà, en tant que professionnel de santé, de relativiser ce terme d'anti-cancer. Il joue sur une ambiguïté, or ces aliments ne peuvent combattre un cancer déclaré, et ne peuvent, au mieux, qu'en prévenir l'apparition.

Autrement dit, aucun aliment particulier ne peut à lui seul s'opposer au développement du cancer ou plus précisément DES cancers.

Il est important de préciser que ce qui est qualifié d'effet anti-cancer au sujet d'un aliment, dans certains articles ou ouvrages, fait référence à une étude scientifique qui, dans la plupart des cas, observe l'effet d'un facteur alimentaire dans un modèle d'expérimentation non directement extrapolable à l'homme (ex. cellules tumorales en culture, modèles animaux) et à des doses souvent incompatibles avec l'alimentation humaine.

Le terme « anti-cancer » est le plus souvent employé pour qualifier un fruit ou un légume, or ce groupe d'aliments est très diversifié et chaque type d'aliment présente des nutriments et constituants variables en nature et quantité.

De plus, se focaliser sur un aliment donné peut conduire à des troubles digestifs voire des effets toxiques en cas de consommation excessive ; fait perdre de vue l'importance d'une alimentation diversifiée et équilibrée ; ne permet pas de tirer bénéfice des synergies possibles entre les composants des différents fruits et légumes ; et enfin conduit à une alimentation plus monotone qui restreint la composante plaisir de l'alimentation.

Cela étant dit, les huit aliments et nutriments revenant le plus souvent sous cette appellation sont : le curcuma, le thé vert, la grenade, l'ail, le brocoli, le café, le sélénium (qu'on retrouve en quantité dans les poissons gras, le chou et l'ail entre autre) et la quercétine (composé retrouvé en grande quantité dans le cacao). Pour tous ces aliments, aucune étude ne portant sur

une cohorte suffisamment nombreuse n'a été effectuée et en l'état actuel, aucun lien statistique ne peut être associé entre la consommation de ces aliments et la baisse de la survenue de cancer. En revanche les premières études effectuées suite à des observations empiriques laissent entrevoir des effets intéressants dans la prévention de certains cancers.

Ainsi l'ail semble avoir un intérêt dans la prévention des cancers digestifs (œsophage, estomac intestin), s'il est consommé à hauteur de vingt portions par semaine (55).

La grenade semble prévenir le cancer de la prostate et du sein, sous réserve d'en consommer un litre et demi par jour (55).

Le sélénium semble prévenir certains cancers (le cancer du poumon notamment) mais semble aussi améliorer la tolérance de certains patients à la chimiothérapie (55).

Le thé vert lui semble prévenir un nombre important de cancers si consommé à hauteur de six tasses par jour (55).

Le café semble diminuer la survenue de cancer du sein, si consommé à hauteur de quatre tasses par jour (55).

Il semble donc très difficile de consommer ses aliments en quantité suffisante pour reproduire les effets obtenus en laboratoire, d'autant que ces composés ne se retrouvent jamais seuls dans l'alimentation (les jus de grenades retrouvés dans le commerce contenant par exemple entre quinze et vingt grammes de sucre pour cent millilitres ...).

La surconsommation de ces aliments/nutriments ne peut donc être conseillée en l'état.

## **f) Profils alimentaires**

Dans les chapitres précédents, les relations entre facteurs nutritionnels et risque de cancer ont été examinées facteur par facteur. Cette approche permet de faire le point des connaissances pour un facteur donné. Cependant, elle ne rend pas compte de l'interaction possible (synergies, antagonismes) entre plusieurs facteurs, que ce soient des aliments ou des nutriments, au sein de l'alimentation telle qu'elle est consommée par les individus. L'étude des relations entre profils alimentaires (dietary patterns) et risque de cancer apporte une information complémentaire rendant compte de la complexité de l'alimentation et de son effet global.

Les études épidémiologiques examinant les profils alimentaires utilisent deux types d'approches :

- Les méthodes a posteriori déterminent les profils alimentaires de la population étudiée à partir de leur recueil alimentaire (questionnaires, rappels, enregistrements...) et d'une modélisation statistique qui est le plus

souvent l'analyse factorielle (exemples de profils alimentaires a posteriori : « favorable à la santé », « occidental/défavorable à la santé ») ;

- Les méthodes a priori se fondent sur des scores pré-établis à partir d'effets connus (ou suspectés) de certains facteurs nutritionnels, dont certains font l'objet de recommandations de santé publique, ou de caractéristiques d'alimentations culturelles ou traditionnelles (exemple : scores d'adhésion à l'alimentation méditerranéenne).

Le rapport WCRF/AICR 2007 et les rapports CUP de 2010 à 2014 mentionnent des études individuelles portant sur certains profils alimentaires. Aucune méta-analyse n'a été réalisée dans ces rapports et le panel d'experts n'a pas établi de niveaux de preuve.

Dans le cadre du présent rapport, une revue systématique de la littérature a été effectuée dans PubMed le 12/09/2014 pour identifier les méta-analyses publiées sur les relations entre profils alimentaires et risque de cancer, indépendamment de celle faite pour l'actualisation des données par facteurs alimentaires indépendants. À partir des 332 résumés identifiés, six méta-analyses et deux analyses poolées publiées entre 2005 et 2014 ont été analysées pour ce chapitre. Elles concernent des profils alimentaires établis a posteriori « occidental/défavorable à la santé » et « favorable à la santé », ainsi que deux scores établis a priori, l'un étant un score d'adhésion à l'alimentation méditerranéenne et l'autre reflétant un apport élevé en fruits et légumes et un apport faible en viandes rouges. Parmi les profils a posteriori, le profil « boissons alcoolisées » étant très hétérogène et redondant avec le chapitre dédié à ce facteur, il n'a pas été retenu.

- **Profil « occidental/défavorable à la santé »**

Le profil alimentaire de type « occidental/défavorable à la santé » est le plus souvent caractérisé par des apports élevés en viandes rouges et charcuteries, céréales raffinées, pommes de terre et produits laitiers riches en matières grasses.

Les études ont examiné le risque de cancer associé à la combinaison de facteurs composant le profil alimentaire (catégories élevées comparées aux catégories faibles). Les méta-analyses d'études d'observation indiquent que le profil « occidental/défavorable à la santé » est associé à une augmentation significative du risque de cancer du côlon (Magalhaes, 2012) et de l'estomac (Bertuccio, 2013 ; Shu, 2013). Dans le cas du cancer du sein, l'augmentation de risque observée dans la méta-analyse des études cas-témoins seules n'est pas confirmée avec la méta-analyse des études de cohorte (Brennan, 2010). Dans une méta-analyse d'études cas-témoins concernant le cancer de l'œsophage (Liu, 2014) et une analyse poolée de deux études de cohorte portant sur le cancer du pancréas (Michaud, 2005), les associations entre le profil occidental et le risque de cancer ne sont pas significatives.

- **Profil « favorable à la santé »**

Le profil alimentaire « favorable à la santé » est le plus souvent caractérisé par des apports élevés en fruits, légumes, poissons, volailles, produits laitiers pauvres en matières grasses et céréales complètes.

Comparant les catégories élevées aux catégories faibles, les méta-analyses d'études d'observation indiquent que le profil favorable à la santé est associé à une diminution significative du risque de cancer du côlon (Magalhaes, 2012) et de l'estomac (Bertuccio, 2013 ; Shu, 2013). Dans le cas du cancer du sein, la méta-analyse réalisée à partir de 10 études de cohorte observe une réduction significative du risque de cancer (Brennan, 2010). Une diminution significative du risque de cancer de l'œsophage est observée dans une méta-analyse de neuf études cas-témoins (Liu, 2014).

Dans une analyse poolée de deux études de cohorte, les associations entre le profil favorable à la santé et le risque de cancer du pancréas ne sont pas significatives (Michaud, 2005).

- **Scores à priori**

Deux publications portent sur des scores établis a priori dans lesquels les fruits et légumes représentent une part importante, et leurs résultats sont à rapprocher de ceux obtenus avec le profil « favorable à la santé ». Une méta-analyse (Schwingshackl, 2014) observe que les scores élevés d'adhésion à l'alimentation méditerranéenne comparés aux scores faibles sont associés à une diminution significative du risque de cancer colorectal (à la fois pour les études de cohorte et les études cas-témoins), du sein (études cas-témoins seulement) et de la prostate (études de cohorte). Une analyse poolée de 13 études cas-témoins observe qu'un score reflétant un apport élevé en fruits et légumes et faible en viandes rouges est associé à une diminution du risque de cancer des voies aérodigestives supérieures (Chuang, 2012).

➤ **CONCLUSION**

**Ces résultats indiquent que les profils alimentaires de type « occidental/défavorable à la santé » sont associés à des augmentations du risque de plusieurs cancers et, inversement, les profils alimentaires de type « favorable à la santé » sont associés à des diminutions du risque de plusieurs cancers. Toutefois, une hétérogénéité importante est observée entre les études incluses dans les méta-analyses ; elle s'explique en partie par les différences dans la part attribuée à chacun des facteurs entrant dans la construction des profils et des scores alimentaires.**

**Ces résultats, fondés sur les alimentations complexes des populations étudiées, sont cohérents avec les associations observées pour les facteurs nutritionnels (viandes rouges, charcuteries, fruits, légumes, fibres) considérés séparément. Ils sont en faveur de la promotion d'une alimentation équilibrée et diversifiée, avec des apports suffisants en fruits et légumes et aliments céréaliers complets et des apports non excessifs en viandes rouges et charcuteries.**

### **3) L'importance de la cuisson**

Certains modes de cuisson augmentent-ils le risque de cancer ? Non, dans les conditions correctes d'utilisation. A ce jour, aucune étude n'indique une augmentation du risque de cancers liée à la consommation d'aliments préparés au four à micro-ondes. Pour d'autres modes de cuisson, des données épidémiologiques limitées suggèrent une association entre consommation de viandes et poissons grillés ou cuits au barbecue et le risque de cancer de l'estomac. Cette association pourrait s'expliquer par des modes de cuisson mal contrôlés (température et/ou durée excessive, contact direct avec la flamme). Des composés chimiques dont certains comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et notamment le benzo(a)pyrène (B(a)P) et l' amino-méthylimidazo-quinoline ont des propriétés cancérogènes (classés dans le groupe 2A par l'OMS, soit probablement cancérogène).

#### **a) La réaction de Maillard**

D'une façon générale, les composés potentiellement cancérogènes qui sont créés lors de la cuisson le sont via une réaction appelée réaction de Maillard.

Ces composés se forment lors d'une élévation de la température à la surface de l'aliment dans un contexte permettant l'évaporation de l'eau : cuisson au four, à la poêle, au barbecue, en friture. Les aliments grillés développent un brunissement caractéristique dû à la formation de molécules aromatiques : c'est la réaction de Maillard qui correspond initialement à la réaction entre un sucre (fonction carbonyle) et un acide aminé (constituant des protéines). Désormais, le concept de la réaction est élargi et on considère que la réaction entre les produits de dégradation oxydative de la vitamine C ou des lipides insaturés avec une protéine fait partie de la réaction de Maillard.

La réaction se produit lors de l'exposition des aliments à des températures très élevées (de l'ordre de 250°C) et entraîne également la dégradation de nombreux nutriments comme les vitamines, les acides aminés, les sucres, les acides gras essentiels. Les produits de dégradation

réagissent alors entre eux et génèrent de nombreux composés appelés AGE (Advanced Glycated End Products) dont certains posent des problèmes de sécurité alimentaire du fait de leur cancérogénicité ou de leur activité biologique pro-oxydante et inflammatoire. Ainsi, frire, griller ou rôtir les aliments sont des modes de cuisson particulièrement générateurs de produits avancés de Maillard.

À noter toutefois : notre corps fabrique lui-même des AGE lorsque les conditions sont favorables : sucre sanguin, pH, température. Chez des malades diabétiques ou insuffisants rénaux, le taux d'AGE sanguins est plus élevé soit en raison d'un taux de glucose plus important, soit en raison d'une mauvaise élimination notamment dans le cas d'une insuffisance rénale. Les AGE déclenchent alors des réactions génératrices de radicaux libres et d'inflammations.

Les produits de Maillard que nous ingérons vont rejoindre les AGE fabriqués par notre corps et favorisent la mise en place des processus inflammatoires, qui ont une influence directe sur le cancer. Voici quelque'un des plus « fameux » (notamment dans les médias) de ces sous-produits de la réaction de Maillard :

#### ➤ **Les amines hétérocycliques**

Les amines hétérocycliques sont suspectées de jouer un rôle dans le développement de certains cancers.

##### ▪ **Comment se forment-elles ?**

Elles se forment dans les viandes et poissons, lors de leur cuisson à haute température, à partir de composés naturellement présents dans ces aliments : créatine (substance présente dans le muscle), acides aminés, sucres... Les viandes et poissons grillés, ainsi que les exsudats de cuisson, sont les principales sources d'exposition aux amines hétérocycliques. La cuisson à basse température en conditions humides à l'étouffée ne génère pas d'amines hétérocycliques.

##### ▪ **Comment s'en protéger ?**

Pour limiter leur ingestion, il faut préférer des cuissons douces à l'eau ou à la vapeur. Il est possible également de faire mariner la viande dans du vin, dans de la bière ou dans des mélanges contenant des antioxydants (épices, ail, citron...). Leur présence permettrait de diminuer la formation d'amines hétérocycliques à la surface de la viande, mais aucune étude ne s'est penchée sur l'efficacité d'une telle méthode.

Le mieux étant de trouver une alternative en consommant de la viande mijotée ou du poisson cuit à la vapeur, les barbecues ou fritures ne devant être utilisés qu'occasionnellement.

### ➤ **Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)**

Certains HAP sont classés par l'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer comme ayant un effet cancérigène, d'où la nécessité de ne pas trop consommer d'aliments qui en contiennent.

#### ▪ **Comment se forment-ils ?**

Ces composés sont générés lors de la décomposition par la chaleur (pyrolyse) ou de la combustion incomplète (réaction avec l'oxygène de l'air) de la matière organique qui compose tout tissu vivant. L'homme est exposé aux HAP par différentes voies, le tabac notamment. Les aliments peuvent être contaminés à partir de sources environnementales, de la transformation industrielle de denrées alimentaires et de certains modes de cuisson ménagère.

#### ▪ **Où les trouver ?**

Les aliments grillés et fumés représentent une source importante d'HAP dont le plus connu est le benzopyrène. Les huiles et graisses végétales, le thé et le café ainsi que les céréales contiennent des HAP. La présence d'HAP dans les huiles végétales est due, quant à elle, en grande partie aux processus de séchage des graines les mettant en contact avec les gaz de combustion.

Lors d'un barbecue, le contact des aliments avec la flamme est une double source de contamination : la température très élevée entraîne une décomposition de la matière organique en HAP et la fumée contient elle-même des HAP issus de la combustion du bois ou du charbon.

#### ▪ **Comment s'en protéger ?**

Les recommandations sont les mêmes que celles faites plus haut pour les amines hétérocycliques mais il convient d'ajouter à cela l'utilisation de moyens permettant d'empêcher le contact entre une flamme et les aliments : barbecue électrique avec récupération des exsudats dans le lèche-frite remplie d'eau pour empêcher leur combustion à flamme vive, cuisson à la broche en mode vertical avec récupération des exsudats en zone froide sans risque de combustion.

### ➤ **La carboxyméthyllysine (CML)**

La carboxyméthyllysine (CML) est responsable d'une série de réactions génératrices de radicaux libres et de micro-inflammations.

#### ▪ **Comment se forme-t-elle ?**

C'est la réaction entre différents composés ou leurs produits de dégradation (vitamine C, sucres, acides gras) avec la lysine (acide aminé essentiel) qui conduit à la formation de la carboxyméthyllysine. Lors de l'ingestion, si la CML est en grande partie éliminée dans les urines, une partie est tout de même absorbée.

- **Comment s'en protéger ?**

En cuisinant à la vapeur, il est possible de diminuer la quantité de produits de Maillard ingérés et donc absorbés.

- **L'acrylamide**

L'acrylamide est un composé connu de longue date pour ses usages industriels, sous forme de polymère, le polyacrylamide notamment. C'est en 2002 que des chercheurs suédois ont découvert la présence d'acrylamide dans des denrées alimentaires. Or cette substance est connue comme étant neurotoxique et cancérigène.

- **Comment se forme-t-il ?**

L'acrylamide se forme à haute température dans des aliments riches en glucides, comme la pomme de terre par exemple, notamment lorsqu'elle se trouve sous forme de frites. C'est la réaction entre un acide aminé, l'asparagine, avec le glucose qui conduit à la formation de cette molécule. Mais cette réaction ne se produit qu'à des températures élevées, en fonction du mode de cuisson utilisé. Par exemple, il n'a été détecté aucune présence d'acrylamide dans les pommes de terre bouillies. L'acrylamide est aussi présent dans les céréales pour le petit déjeuner, les pâtisseries, les biscuits, le pain, les petits pains, le pain grillé, les produits à base de cacao et le café. L'acrylamide se forme donc plus particulièrement dans des aliments d'origine végétale, lors des procédés de cuisson comme la friture ou la cuisson au four.

- **Comment s'en protéger ?**

Attention lorsque le pain est grillé, il faut éviter de trop le faire dorer et ne pas consommer les croûtes trop noires.

Pour la préparation des frites, l'huile ne doit pas dépasser les 180 °C.

La cuisson au four à micro-ondes ou à l'eau ne produit pas d'acrylamide.

## **b) Des risques limités si l'on respecte quelques conseils simples**

Heureusement, « l'ensemble des données scientifiques actuellement disponibles montre que le risque de surexposition alimentaire à ces composés (...) est tout à fait limité si l'on respecte les principes d'utilisation des dispositifs techniques existant sur le marché, ainsi que certaines recommandations de cuisson », rassure l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation (Anses).

- Régler la hauteur de cuisson : afin d'éviter la formation massive d'HAP et de dérivés pyrolytiques des acides aminés, les aliments doivent être cuits à la chaleur des braises et non pas au contact direct des flammes. Il est conseillé de

ne pas dépasser une température de cuisson de l'ordre de 220°C, ce qui dans le cas du barbecue revient en général à placer la grille à au moins 10 cm des braises dans le cas d'un barbecue à cuisson horizontale ou, mieux encore, d'opter pour un modèle de barbecue à cuisson verticale.

- Les allume-feu : qu'ils soient sous forme liquide, solide ou de gel, sont destinés à faciliter l'allumage du charbon de bois en vue de la constitution de bonnes braises. Ils doivent avoir brûlé complètement avant de placer la viande sur le grill. Ils ne doivent en aucun cas servir à raviver le feu pendant la cuisson.
- Eviter la chute de graisse dans les flammes : La chute de gouttes de graisse provenant de la viande sur les braises peut provoquer des flammes et des fumées qui, au contact de la pièce de viande, contribuent à former des HAP. Il est donc recommandé de recouvrir le foyer d'un léger tapis de cendre, ou de retirer le gras apparent des viandes (un peu dommage néanmoins puisque c'est le gras qui leur donne du goût). Pensez également à avoir toujours un verre d'eau à proximité pour couper court à d'éventuelles flammes.
- Grilles de cuisson : Assurer un nettoyage régulier des grilles et des bacs de récupération des graisses dans le cas des barbecues électriques.

- **Conclusion**

Pour limiter l'ingestion de produits issus de la réaction de Maillard quels qu'ils soient, il convient de préférer la cuisson à l'eau ou à la vapeur et limiter la consommation d'aliments frits ou grillés.

En général lors de la cuisine « quotidienne », il est préférable de ne pas dépasser des températures de cuisson atteignant les 180 °C.

#### 4) **Recommandations internationales pour la prévention primaire des cancers**

- **Activité physique**

Limiter les activités sédentaires (ordinateur, télévision...).

Chez l'adulte, pratiquer au moins 5 jours par semaine au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée comparable à la marche rapide ou pratiquer 3 jours par semaine 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée comparable au jogging.

Chez l'enfant et l'adolescent, pratiquer un minimum de 60 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée à élevée, sous forme de jeux, d'activités de la vie quotidienne ou de sport.

- **Fruits et légumes**

Consommer chaque jour au moins 5 fruits et légumes variés (quelle que soit la forme : crus, cuits, frais, en conserve ou surgelés) pour atteindre au minimum 400 g par jour.

Consommer aussi chaque jour d'autres aliments contenant des fibres tels que les aliments céréaliers peu transformés et les légumes secs.

Satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée sans recourir aux compléments alimentaires.

- **Allaitement**

Pour le bénéfice de la mère et de l'enfant, allaiter son enfant.

Allaiter si possible de façon exclusive et idéalement jusqu'à l'âge de 6 mois.

- **Boissons alcoolisées**

La consommation d'alcool est déconseillée, quel que soit le type de boisson alcoolisée (vin, bière, spiritueux...).

En cas de consommation d'alcool, afin de réduire le risque de cancers, limiter la consommation autant que possible, tant en termes de quantités consommées que de fréquence de consommation.

En cas de difficulté, envisager un accompagnement et éventuellement une prise en charge.

Les enfants et les femmes enceintes ne doivent pas consommer de boissons alcoolisées.

- **Surpoids et obésité**

Maintenir un poids normal (IMC entre 18,5 et 25 kg/m<sup>2</sup>).

Pour prévenir le surpoids et l'obésité : consommer peu d'aliments à forte densité énergétique, privilégier les aliments à faible densité énergétique tels que les fruits et légumes et pratiquer une activité physique régulière.

Surveiller le poids de façon régulière (une fois par mois).

- **Viandes rouges et charcuteries**

Limiter la consommation de viandes rouges à moins de 500 g par semaine. Pour compléter les apports en protéines, il est conseillé d'alterner avec des viandes blanches, du poisson, des oeufs et des légumineuses.

Limiter la consommation de charcuteries, en particulier celle des charcuteries très grasses et/ou très salées.

En cas de consommation de charcuteries, afin de diminuer le risque de cancers, réduire autant que possible la taille des portions et la fréquence de consommation.

- **Sel et aliments salés**

Limiter la consommation de sel en réduisant la consommation d'aliments transformés salés (charcuteries, fromages...) et l'ajout de sel pendant la cuisson ou dans l'assiette.

- **Compléments alimentaires à base de bêta-carotène**

Il est conseillé de satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée plutôt que de recourir aux compléments alimentaires. Dans le cadre d'une préparation de la peau au soleil, il est recommandé que cette prise soit aigüe, et ne dépasse pas les apports journaliers recommandés soit 20 mg par jour (alimentation comprise). Elle est revanche déconseillée chez le patient fumeur ou souffrant d'un cancer du poumon ou de l'estomac.

## Chapitre 3 : Conseils nutritionnels au patient cancéreux en officine

### 1) Conseils nutritionnels : intérêt dans l'observance du traitement anticancéreux

Les traitements anticancéreux, en particulier la chimiothérapie, ont souvent des effets secondaires (nausées, vomissements, anorexie, inflammation, altération du goût et de l'odorat...) qui peuvent induire une perte d'appétit. Ces troubles peuvent conduire à la dénutrition. Pour en atténuer l'impact, des conseils spécifiques aux troubles observés sont à prendre en compte. De plus, il est vivement conseillé, afin de fournir un conseil adapté, de se renseigner (après accord avec le patient) sur le type de traitement anticancéreux suivi par le patient. Le dossier médical du patient traité en Midi Pyrénées est accessible depuis peu au pharmacien d'officine via l'intranet du site Oncomip (<http://www.oncomip.org>) (56).

- **En cas de nausées et vomissements**

Ils peuvent apparaître au début du traitement et durer quelques jours. Conseillez à votre patient de :

- Consommer les aliments à température ambiante (ou froids), pour atténuer leur saveur et leur odeur.
- Éviter les associations de couleurs vives : rouge/vert par exemple (haricots verts, tomates...)
- Éviter les aliments gras (charcuteries, fritures, sauces...), très sucrés ou très assaisonnés, ceux ayant une forte odeur (choux, poissons frits, viandes rouges ou marinées), qui peuvent majorer la sensation d'écoeurement.
- Boire des boissons froides ou glacées, les boissons gazeuses (à base de cola) peuvent améliorer les nausées. Boire de petites quantités à la fois, en dehors des repas. Éviter les excitants : café, thé, alcools...
- Faire plusieurs petits repas en évitant les gros morceaux, difficiles à mastiquer.
- Préférer les aliments lisses et épais (semoule épaisse, purée de légumes, flans, potages épais...)
- Porter des vêtements suffisamment lâches pour ne pas comprimer la ceinture ou l'abdomen.

Conseillez-lui plutôt de consommer :

- Des aliments secs tels que pain grillé, biscuits, biscottes...
- Des légumes cuits à la vapeur ou à l'eau.
- Des préparations fraîches comme des yaourts, des fruits crus ou en salade, des sorbets, crèmes glacées.

- **En cas de mucites, d'aphtes**

Conseillez à votre patient de :

- Consommer les aliments à température ambiante, en évitant les aliments très chauds ou très froids.
- Éviter les aliments qui pourraient irriter la bouche : aliments épicés, acides (citron, vinaigre, moutarde...), les fritures, les peaux...
- Consommer des aliments cuisinés, onctueux, hachés ou mixés avec des liquides, des sauces.
- Boire suffisamment pendant et en dehors des repas afin de bien humidifier la bouche.

En revanche, pour les chimiothérapies contenant de l'oxaliplatine, il est recommandé d'éviter tout contact avec le froid, y compris la consommation d'aliments froids ou glacés. Cela peut aggraver le syndrome main pied.

- a) **En cas de perte temporaire du goût :**

Conseillez à votre patient de :

- Renforcer l'assaisonnement des plats avec des herbes aromatiques plutôt qu'avec du sel, rajouter des aliments salés comme du jambon, du bacon avec des légumes, des pâtes, du riz, des soupes...
- Éviter les températures extrêmes qui diminuent la saveur des aliments.

- b) **En cas de modification temporaire du goût :**

Conseillez à votre patient :

- D'éviter de consommer temporairement les aliments dont le goût est modifié ou déplaisant.
- Si les aliments paraissent trop sucrés : préparer des desserts (crèmes, flans, compotes, boissons lactées...) sans rajouter de sucre.

- Si les aliments paraissent trop salés : éviter les aliments riches en sel : charcuteries, biscuits apéritifs, chips, fromages, bouillons et potages en sachet...
- Cuisiner sans ajouter de sel dans les préparations.
- Si les aliments paraissent fades : utiliser largement les épices et aromates pour rehausser le goût.
- Si les aliments ont un goût acide : manger plutôt des laitages, ajouter du blanc d'œuf battu en neige ou du fromage blanc battu aux compotes, ajouter de la sauce blanche aux légumes et aux viandes (blanquettes) et poissons (gratin de poisson).

**c) En cas de sécheresse buccale :**

Conseillez à votre patient de :

- Sucrer des bonbons mentholés ou de se rincer la bouche avec de l'eau citronnée.
- Mâcher des chewing-gums, des carrés d'ananas.
- Se rincer la bouche avec des tablettes d'acide citrique.
- S'humidifier la bouche fréquemment et de boire régulièrement.

**d) En cas de goût amer ou métallique dans la bouche :**

Conseillez à votre patient :

- D'éviter les viandes rouges, le chocolat, le café. Préférer la viande blanche (volaille), le poisson ou les œufs.
- Commencer les repas par des boissons acidulées, pamplemousse ou ananas frais.
- Consommer les légumes verts avec une sauce blanche ou béchamel. Préférer les pâtes, le riz ou les pommes de terre. Les laitages sont recommandés.

**e) En cas de diarrhées :**

Conseillez à votre patient de :

- Boire régulièrement pour compenser les pertes d'eau.
- Privilégier les aliments comme les pâtes, le riz, les carottes cuites, la banane bien mûre, la pomme râpée, les compotes de pomme, pomme coing, pomme banane...

- Consommer des yaourts, laits fermentés et des entremets à base de riz et de semoule.
- Éviter temporairement et selon sa tolérance personnelle : le lait, les crudités et fruits crus...

**f) En cas de constipations :**

Conseillez à votre patient de :

- Boire davantage, prendre un verre d'eau fraîche ou de jus de fruit frais, le matin à jeun.
- Consommer également des eaux riches en magnésium.
- Consommer 5 fruits et légumes chaque jour, riches en fibres alimentaires : crus, secs (pruneaux...) ou cuits ainsi que des céréales complètes (pain complet, au son, aux céréales...)
- Augmenter autant que possible son activité physique, en particulier la gymnastique abdominale.

## **2) L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une neutropénie chimio-induite**

Une neutropénie est fréquemment rencontrée chez les patients sous chimiothérapie. Elle entraîne une baisse de l'immunité et une fragilité vis-à-vis des infections (57). Cet effet iatrogène, malgré son caractère transitoire, doit être pris en compte pour prévenir au mieux des conséquences parfois sévères et améliorer la qualité de vie.

### **a) Les principaux enjeux**

Un patient neutropénique aura d'autant plus de chance de pouvoir adapter une neutropénie à son quotidien s'il a reçu, au préalable, les informations et les conseils lui permettant de comprendre cet effet indésirable chimio-induit, son traitement et les mesures hygiéno-diététiques à respecter afin d'éviter les complications dues aux éventuelles infections.

La chimiothérapie détruit les cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation.

Cette destruction atteint rapidement les polynucléaires neutrophiles, dont la durée de vie est brève, entraînant une neutropénie, puis les plaquettes (thrombopénie) et enfin les érythrocytes, dont la durée de vie est plus longue (anémie).

La diminution du nombre de globules blancs (leucopénie), et notamment des polynucléaires neutrophiles ou des lymphocytes (lymphopénie), entraîne une diminution des défenses immunitaires et donc un risque infectieux.

La toxicité hématologique est majoritairement réversible, non cumulative et dose-dépendante (58).

Une neutropénie est définie par un taux sanguin de polynucléaires neutrophiles (cellules impliquées dans les premiers temps de la réponse immunitaire intervenant dans la destruction des agents pathogènes) inférieur à  $1\ 500/\text{mm}^3$  qui expose l'organisme aux infections bactériennes et fongiques (57).

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), une neutropénie est qualifiée de sévère lorsque le nombre de PNN est inférieur à  $500/\text{mm}^3$  (grade 4 de la classification) (57) ou compris entre 500 et  $1\ 000/\text{mm}^3$  (grade 3) avec un risque de chute prévisible à moins de  $500/\text{mm}^3$  dans les 48 heures (tableau 6) (58).

Tableau 6 : Les différents grades de gravité d'une neutropénie induite par une chimiothérapie

Grade	0	1	2	3	4
Taux de polynucléaires neutrophiles (/mm <sup>3</sup> )	$\geq 2\ 000$	1 900 – 1 500	1 400 – 1 000	900 - 500	$\leq 500$

Le risque de survenue d'une neutropénie sévère est corrélé notamment à la dose d'agents chimio thérapeutiques administrée (58). D'autres facteurs peuvent intervenir : l'intensité des traitements cytotoxiques antérieurs, des facteurs individuels liés au patient (âge, état général, dénutrition), ainsi que des facteurs liés au type tumoral (site de la tumeur, stade d'évolution, envahissement médullaire ...) (58). La neutropénie est un facteur limitant de l'initiation ou de la poursuite de la chimiothérapie ; elle entraîne des reports de cures (59).

La neutropénie chimio-induite est habituellement de courte durée (inférieure à sept jours) et rapidement réversible aux doses utilisées en chimiothérapie (60). La baisse des neutrophiles survient le plus souvent entre le 8e et le 16ème jour après la chimiothérapie (60) avec un retour à la normale à la troisième semaine (58). D'où la nécessité d'espacer les cures de trois semaines (59). La gravité et l'incidence des neutropénies augmentent en cas de cancers hématologiques (lymphome, myélomes multiples, leucémie aiguë) et de greffe de moelle (60).

L'intensité et la durée de la neutropénie représentent les plus grands facteurs de risque d'infection chez un patient sous chimiothérapie (60), sans oublier que la fièvre a une origine infectieuse dans la plupart des neutropénies. Les infections bactériennes dominent très largement bien que tous les agents infectieux (bactéries, virus, parasites, champignons) puissent être impliqués. L'infection peut être la conséquence directe de la toxicité aiguë de la chimiothérapie, faisant suite à l'inflammation des muqueuses (des gencives à l'anus) entraînant l'entrée dans la circulation de bactéries et levures présentes dans le tube digestif (muscites ...). Mais elle peut également être favorisée par des modalités techniques d'intervention thérapeutique (infection sur cathéter central ...).

Pendant la période où le nombre de globules blancs et de neutrophiles est très bas, les signes évocateurs d'une infection (60), devant être surveillés et reconnus par le patient car imposant une consultation médicale sont :

- Une fièvre (température supérieure à 38,3°C à deux reprises après un intervalle ou supérieure ou égale à 38°C pendant plus d'une heure) associée ou non à des frissons ou des sueurs (60) ;
- Une toux, un mal de gorge, une gêne respiratoire, un essoufflement, une douleur dans la poitrine ;
- Une rougeur, une douleur, une enflure ou un écoulement autour d'un cathéter central ou d'une chambre implantable, d'une sonde d'alimentation parentérale ou urinaire ;
- Une rougeur ou une douleur au niveau de la peau, un écoulement de plaie, une suppuration provenant d'une coupure ou d'une Irritation ;
- Des diarrhées, une modification de l'odeur, de la nature ou de la fréquence des selles ;

#### **b) Prise de température : quelques recommandations**

Une prise biquotidienne de la température est conseillée après chaque cure de chimiothérapie, La mesure anale n'est pas recommandée en raison du risque de traumatisme de la muqueuse anale ni la prise au niveau axillaire qui manque de fiabilité (60),

Il est important de tenir compte de certains facteurs susceptibles de masquer une fièvre : la prise d'anti-inflammatoires, une corticothérapie, un âge avancé, une insuffisance rénale et un sepsis sévère (60), des aphtes, des ulcérations ou des plaques blanches dans la bouche, une douleur dentaire ; une dysurie, une douleur ou une brûlure lors des mictions ou des urines odorantes,

La neutropénie fébrile nécessite une prise en charge rapide car elle peut mettre en jeu le pronostic vital du patient (60). Une antibiothérapie à large spectre est instaurée (le traitement de référence étant l'association Augmentin®-Ciflox®). Un traitement plus spécifique est indiqué après identification de la souche bactériologique. Certaines situations nécessitent une hospitalisation avec un isolement en chambre stérile. L'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques recombinants humains (granulocyte colonystimulating factor [G-CSF]) permet de réduire la durée de la neutropénie et le risque infectieux. Actuellement, trois molécules sont disponibles à différents dosages : le lénograstim (Granocyte®). Le filgrastim (Neupogen®) et le pegfilgrastim (Neulasta®). Des mesures hygiéno-diététiques constituent également les bases du traitement.

### **c) En pratique**

Il est essentiel que le patient comprenne l'importance d'éviter une infection, risque principal de la neutropénie, car elle constitue un facteur limitant de l'initiation ou de la poursuite de la chimiothérapie.

À la délivrance de facteurs de croissance hématopoïétiques recombinants humains (Granocyte®, Neupogen®, Neulasta®) évoquant une neutropénie, le pharmacien et l'équipe officinale pourront rappeler quelques précautions et conseils afin de relayer les informations communiquées par l'équipe soignante au patient dans le cadre de son parcours de soins et anticiper le développement des infections. Un accompagnement multi-professionnel est primordial, à la fois dans l'intérêt du patient et de la meilleure coordination possible dans la continuité de la prise en charge hôpital-ville.

Cette coordination est en train de s'améliorer considérablement, comme le prouve l'initiative d'Oncomip. Le pharmacien, professionnel de santé le plus souvent en contact avec le patient doit donc prendre le temps d'apporter des réponses aux difficultés vécues par chaque personne.

### **d) L'accompagnement nutritionnel**

Parallèlement aux mesures d'hygiène corporelle et buccale, ainsi qu'au respect de certaines précautions relatives à l'environnement. Aux contacts avec les animaux et les humains, aux loisirs (au jardinage par exemple) et à la vaccination visant à réduire les risques de blessure et d'infection. Des recommandations alimentaires peuvent contribuer à limiter le risque infectieux. L'alimentation est un vecteur possible d'infection dont il faut se préoccuper dans la prise en charge d'une personne dont le système immunitaire est affaibli. Des explications claires doivent être données au patient et à son entourage. Toutefois, il est essentiel de savoir trouver un

compromis entre les précautions, qui peuvent être perçues comme "brimantes" et les habitudes et plaisirs.

La neutropénie étant généralement de courte durée et transitoire, les mesures hygiéno-diététiques seront provisoires, ce qui permet au patient de mieux les accepter. Il est important qu'il soit mis en confiance afin qu'il trouve un intérêt à appliquer et à suivre des conseils d'hygiène alimentaire compatibles avec sa façon de vivre et susceptible d'améliorer sa qualité de vie.

L'alimentation doit être adaptée à la neutropénie chimio-induite : pauvre en germes en raison des difficultés de l'organisme à se défendre contre les infections, mais suffisamment riche en calories et en protéines pour l'aider à résister à celles-ci. Il n'existe pas vraiment de solution culinaire spécifiques mais des recommandations sont proposées par les diététiciens et les médecins.

Quelques mesures d'hygiène alimentaire de base peuvent être expliquées et adaptées aux besoins de chacun. L'éviction de nourriture à charge bactérienne élevée doit être conciliée, dans la mesure du possible, avec la qualité de vie. De manière générale il convient de recommander aux patients d'être vigilant (60) (61).

- Lors de l'achat, en privilégiant les aliments du commerce proposés en emballage individuel ou en petits conditionnements unitaires tels que les sachets ou les portions individuelles (fromages, compotes, confiture, beurre, biscuits, pain, chocolat, moutarde ...) et en évitant les boîtes de conserve endommagées ou gonflées.
- Lors de la préparation et de la cuisson, en se lavant systématiquement les mains avant la préparation de nourriture (les aliments préparés ou manipulés avec des mains non lavées préalablement ne doivent pas être consommés), en rinçant correctement les légumes, notamment lorsqu'ils sont préparés en vue d'être consommés crus et en veillant à ce que la cuisson des viandes et des poissons soit suffisante.
- Lors du rangement et de la conservation, en respectant scrupuleusement la chaîne du froid, les conseils de conservation figurant sur les emballages et les dates de péremption, en évitant de consommer les aliments préparés laissés deux heures ou plus à température ambiante ainsi que ceux datant de plus de vingt-quatre heures conservés au réfrigérateur.
- Lors du repas, en respectant un lavage des mains avant chaque repas ou prise alimentaire, en consommant des boissons pasteurisées (l'eau ne doit pas être conservée dans une carafe) et en étant vigilant lors des repas pris à l'extérieur.
- Les fruits et les légumes doivent être lavés, pelés et cuits. Certains fruits, sources de vitamines et de plaisir également, peuvent être consommés crus mais pelés : il s'agit des fruits à grosse peau qui s'épluchent tels que les oranges, les pamplemousses et les

bananes. Ils doivent être lavés et pelés avec un couteau propre (afin d'éviter les contaminations croisées), puis dégustés immédiatement.

- Les viandes, les volailles, les poissons et les fruits de mer doivent être cuits suffisamment (la viande, jusqu'à ce qu'elle ne soit plus rosée au centre).
- L'eau doit être de qualité contrôlée, ce qui amène à conseiller la consommation d'eau minérale en petits conditionnements unitaires.

Le lait et les produits laitiers doivent être pasteurisés ou stérilisés à ultra-haute température (UHT).

En revanche, certains aliments, notamment crus ou peu cuits, doivent être évités jusqu'à la disparition du risque d'infection (60) (62) :

- Les légumes et les fruits frais crus trop mûrs, abîmés ou semblant suspects (champignons visibles lors du découpage), les jus de légumes ou de fruits frais non pasteurisés, les soupes froides de légumes et/ou de fruits frais, les fines herbes non cuites.
- Le lait cru et les fromages au lait cru (non pasteurisés), les fromages à pâte non cuite, à pâte molle, à moisissures, à pâte persillée (bleus ...), à croûte fleurie (camembert, brie ...), ainsi que les produits laitiers aux ferments lactiques vivants, les yaourts à base de lait cru et de crème fraîche, les desserts lactés à base de crème, les glaces, les crèmes glacées, les pâtisseries à la crème.
- Les viandes crues ou peu cuites, saignantes, la viande hachée ou la farce, la charcuterie, les poissons crus (y compris les sushis), les poissons fumés consommés froids, les fruits de mer.
- Les œufs crus ainsi que les préparations en contenant ou dans lesquelles ils sont peu cuits (mayonnaise maison, mousse au chocolat, tiramisu ...).

De plus, la consommation de produits préparés de façon artisanale, de salades prêtes à manger (de fruits et de légumes prélavés et pré-coupés par exemple) n'est pas recommandée.

Il est conseillé d'éviter également les épices, le poivre, le sel (risque de moisissures), les fines herbes, les aromates, le thé, les tisanes, les potages lyophilisés, le chocolat instantané (60).

Les produits non pasteurisés, sans oublier le miel, les fruits séchés, la levure de bière, les produits naturels (moisissures) et les probiotiques sont à éviter.

Il est conseillé (63) (61) :

- De respecter la chaîne du froid.
- D'utiliser de la vaisselle lavée très soigneusement.

- De nettoyer régulièrement les surfaces de travail et les ustensiles de cuisson.
- De décongeler la nourriture au réfrigérateur, au four à micro-ondes, mais jamais à température ambiante.
- De faire bouillir les aliments pour les assainir et les consommer très chauds, dès la fin de la cuisson.
- De réfrigérer ou congeler le plus rapidement possible les mets préparés afin de les conserver.
- De séparer la viande crue des aliments prêts à manger.

Il convient d'expliquer au patient cancéreux les potentiels bénéfiques sur la santé qu'un changement temporaire d'alimentation peut engendrer (moins d'infections, une meilleure qualité de vie ...). Il est important de déclencher la réflexion, la motivation, la mise en œuvre et le suivi des conseils.

### 3) Risque de dénutrition

Généralement, les traitements anticancéreux, en particulier la chimiothérapie, ont pour effets secondaires possibles des nausées, des vomissements, une anorexie (manque d'appétit), des inflammations de la bouche (mucites) ou de l'œsophage (oesophagites) qui peuvent être responsables de douleurs ou d'ulcérations (aphtes) et gêner pour avaler les aliments. Une altération du goût et de l'odorat (goût métallique, dégoût pour les odeurs fortes) peut induire une perte d'appétit. Un malade atteint d'un cancer sur deux déclare manger moins et présenter une modification du goût (64).

A pathologie égale, un patient dénutri a un risque de mortalité plus important qu'un patient non dénutri (64). C'est pourquoi la dénutrition doit être prévenue et traitée.

- **Définition de la dénutrition**

Une personne est dénutrie lorsqu'il y a un déséquilibre prolongé entre les apports et les dépenses énergétiques. Une perte de poids supérieure à 5 % du poids habituel en un mois, ou supérieure à 10 % du poids habituel en six mois est considérée comme importante et anormale. C'est surtout du muscle que l'on perd et on peut être dénutri même si on a une surcharge pondérale. La dénutrition est d'autant plus grave que le poids de départ est bas et que la perte de poids est rapide et importante.

- **Prévalence de la dénutrition pendant le cancer**

La dénutrition est une des complications fréquentes des cancers, en particulier des cancers digestifs (bouche, gorge, œsophage, estomac, côlon), et des traitements appliqués aux cancers digestifs (radiothérapie, chirurgie).

La prévalence de la dénutrition, tous cancers confondus, est de l'ordre de 40 %. Dans le cas des cancers des voies aérodigestives, 60 à 90 % des patients sont dénutris. Chez les patients de plus de 70 ans, une dénutrition modérée ou sévère est observée dans 60 % des cas.

- **Causes de la dénutrition**

Plusieurs facteurs participent à la dénutrition :

- Une augmentation des dépenses énergétiques due aux perturbations du fonctionnement des cellules et à l'inflammation induite par la tumeur ;
- Une réduction des apports alimentaires en raison d'une perte d'appétit (anorexie) liée aux réactions inflammatoires, ou de troubles du goût et de la consommation alimentaire pendant les traitements.

- **Risques associés à la dénutrition pendant le cancer**

La dénutrition peut conduire à une dégradation de l'état général, s'accompagnant d'une maigreur importante due à une perte de graisse et surtout de muscle (cachexie). Elle empêche l'organisme de fonctionner normalement (muscles, cerveau, défenses contre les infections, cicatrisation...). Elle altère la qualité de vie.

La dénutrition peut gêner ou empêcher le traitement. Elle augmente la toxicité des traitements et le risque de complications postopératoires. Elle est associée à une durée d'hospitalisation plus longue (65). Pour un même cancer au même stade, un patient dénutri a un risque de mortalité plus important qu'un patient non dénutri. La dénutrition serait directement responsable du décès des patients atteints de cancers, dans 5 à 25 % des cas (66). C'est pourquoi la dénutrition doit être prévenue et traitée.

**a) Prévenir la dénutrition**

En prévision d'un traitement susceptible de faire maigrir, la personne malade doit surveiller son poids et adapter son alimentation. Dans les moments où l'alimentation est plus facile, il est conseillé de manger tout ce dont on a envie, de se faire plaisir et surtout de profiter des périodes sans trouble pour « faire des réserves » si l'on a commencé à perdre du poids. Une alimentation variée, hyperprotéique et hypercalorique contribue à prévenir ou traiter la dénutrition.

Pour le patient atteint de cancer, les besoins protéino-énergétiques totaux sont environ de 25 à 30 kcal/kg par jour en péri-opératoire et de 30 à 35 kcal/kg par jour en oncologie médicale. Les besoins en protéines sont de 1,2 à 1,5g/kg de protéines par jour.

Le patient peut demander au cancérologue de bénéficier d'un conseil diététique personnalisé par l'un des différents professionnels impliqués dans la prise en charge nutritionnelle.

Même pendant la maladie, l'activité physique est primordiale car elle entretient la faim, elle favorise le maintien de la force musculaire, réduit la sensation de fatigue et améliore la qualité de vie. En cas de fatigue, se reposer n'est pas un bon conseil, il faut essayer de maintenir une activité régulière (par exemple marcher à son rythme, selon ses capacités une à deux fois par jour).

Prévenir la dénutrition permet souvent d'éviter une nutrition artificielle par la suite, ou tout au moins, de réduire la période où l'on devra recourir à ce mode d'alimentation.

- **Conseils pratiques pour limiter les risques de dénutrition**

Fractionner les repas, disposer d' « en cas » et de collations de haute densité énergétique, manger ce qui fait envie, adapter les horaires des repas pour écourter le jeûne nocturne.

Sauf en cas de prise de poids, consommer autant que possible des aliments caloriques et riches en protéines tels que les viandes, poissons, œufs et produits laitiers, consommer des potages ou purées enrichis sans excès avec de la crème, du beurre, des œufs ou du fromage, et des desserts enrichis avec du miel, du sucre ou de la confiture.

Prendre des petits déjeuners plus copieux.

Boire suffisamment.

Prendre les repas dans une ambiance confortable et détendue, dans une pièce aérée.

Soigner la présentation des aliments.

Maintenir une activité physique.

- **Compléments nutritionnels oraux (CNO)**

La prescription systématique de compléments nutritionnels oraux (CNO) n'est pas recommandée.

Si l'alimentation du patient, après adaptation selon les conseils précédents, n'est pas suffisante, les apports peuvent être augmentés par la prise de CNO, de préférence en dehors des repas afin de maximiser l'apport énergétique.

Les CNO sont des préparations alimentaires, fabriquées par des laboratoires de nutrition, qui apportent sous un faible volume des calories, des protéines, des vitamines et minéraux. Les

CNO sont prêts à l'emploi et faciles à consommer : ils ont une texture liquide (potages, jus de fruits, boissons lactées...) semi-liquide (yaourt à boire) ou souple (crèmes, flans, gâteaux...).

Les CNO appartiennent à la catégorie des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

En cas de prescription de CNO, il est important, pour le pharmacien d'officine d'associer à cette délivrance un conseil diététique personnalisé.

### **b) Conseils pratiques pour enrichir ses repas en cas de dénutrition avérée**

Voici quelques conseils pratiques pour permettre au patient d'enrichir son alimentation et obtenir ainsi un apport énergétique adapté sous de faibles volumes (67).

Toutes les catégories d'aliments doivent être présentes à chaque repas pour fournir à son organisme tout ce dont il a besoin.

Pour l'y aider, tous les aliments ont été classés d'après leur composition en 7 familles, chacune ayant un intérêt nutritionnel.

Il est important que le patient varie au maximum ses menus afin de stimuler son appétit.

De plus, il faut qu'il multiplie ses repas en faisant une collation à 10 heures, 16 heures et avant de se coucher si possible, éventuellement avec des compléments nutritionnels oraux.

De manière générale, afin d'enrichir les préparations culinaires, il convient d'ajouter :

- Du lait en poudre (selon la tolérance)
- Des jaunes d'œuf (l'hypercholestérolémie étant un moindre mal à ce stade)
- Du fromage (parmesan, gruyère, fromages fondus type crème de gruyère...)
- Du beurre, crème fraîche (à utiliser avec modération car ces aliments peuvent couper l'appétit)

#### **• Viande, poisson et œufs**

Ces aliments sont riches en protéines et en fer. Il convient d'en consommer environ 150 à 200g chaque jour.

Les viandes et poissons peuvent être présentés sous forme de croquettes, coquilles, pains, soufflés... Les œufs se marient très bien à une sauce : Mornay, Aurore... ou préparés en soufflés, flans sucrés ou salés, crèmes... Le jaune d'œuf peut être ajouté à de nombreuses préparations : purée, pâtes, gratin, potages..., afin d'obtenir un plat enrichi.

- **Produits laitiers (lait, laitages, fromages)**

Ils apportent des protéines de bonne qualité et peuvent ainsi compléter ou remplacer partiellement les aliments présentés ci-dessus. Ils sont la principale source de calcium, riches en certaines vitamines du groupe B, A et D.

Si le patient ne tolère pas le lait, il faut lui conseiller de le remplacer-le par des yaourts, du fromage blanc, des petits suisses ou du fromage.

Il convient également de rajouter du lait écrémé en poudre, du fromage râpé dans les préparations afin de les enrichir.

- **Féculents**

Pâtes, riz, semoule, pommes de terre, légumes secs sont une sources d'énergie. Ils devront accompagner le plat de viande au moins à l'un des deux repas.

Il faut conseiller au patient de varier les préparations : pâtes en gratin, purée enrichie avec des œufs, du fromage, du lait en poudre..., pâtes ou riz en sauce à base de viande, riz au lait, gâteau de semoule ...

- **Légumes et fruits**

Les légumes apportent peu d'énergie mais sont nécessaires car ils sont une source de vitamines, minéraux et fibres alimentaires. Il convient de les conseiller au patient de préférence sous forme de gratins (légumes + riz ou semoule + œuf + crème + fromage râpé), flans, mousses, purées (légumes verts + pommes de terre), potages enrichis (samos, kiri ou crème de gruyère ou jaune d'œuf ou parmesan ou crème ou huile d'olive...)

- **Matière grasse**

Beurre, huiles, crème fraîche sont sources d'énergie et de vitamines A, D et E.

Les huiles végétales comme celles de colza, noix, soja, sont riches en acides gras essentiels de la famille oméga 3.

Utilisées crues, fondues ou en cuisson légère, elles restent digestes et sont indispensables au fonctionnement notamment du système nerveux.

- **Produits sucrés**

Sucre et produits sucrés (friandises, biscuits, gâteaux...) permettent de compléter l'apport énergétique.

Il est conseillé de les intercaler entre les repas principaux, en plus de les prendre en dessert.

- **Boissons**

Parmi les liquides, seule l'eau est indispensable à l'organisme, qu'il convient d'apporter à hauteur d'un à un litre et demi par jour.

Il est intéressant de sucrer les différentes infusions et de conseiller de boire du thé, des cafés légers, des tisanes, afin de maximiser ces apports.

### **c) Equivalence entre les aliments et repas types**

Il est parfois difficile pour des patients souffrant de cancers d'entretenir leur appétit. Un conseil simple est de remplacer un aliment par un autre.

- **100 g de viande peuvent être remplacés par :**

- 100 g de poisson, de volaille, de lapin, d'abats (foie, cœur...)
- 2 œufs
- 2 tranches de jambon cuit ou de jambon cru
- 1 belle part de quiche, tourte à la viande...
- 60 g de fromage à pâte cuite (gruyère, comté, gouda, édam...)

- **Une assiette de féculents correspond à :**

- 1 assiette de pâtes, riz ou semoule (soit 60 g poids cru)
- 3 pommes de terre moyennes
- 80 g de légumes secs (poids cru)

- **Un laitage correspond à :**

- 1 yaourt nature, aromatisé, aux fruits
- 2 petits suisses
- 100 g de fromage blanc
- 1 crème dessert
- 1 ramequin d'entremets au lait : flan, crème renversée, crème anglaise, crème pâtissière, gâteau de riz, de semoule...

- **Petit déjeuner**

Il doit être copieux et contenir si possible :

- Une boisson chaude : thé, café, chocolat, lait, laitage ou fromage
- Du pain ou des biscottes et/ou céréales

- Du beurre
- De la confiture, des gelées, ou du miel
- Des fruits ou des jus de fruit
- Eventuellement des protéines

- **Déjeuner**

Même si une alimentation variée est toujours recommandée, il ne faut pas hésiter à refaire plusieurs fois les mêmes plats s'ils ont connu du succès. Le déjeuner devrait idéalement contenir :

- Des crudités assaisonnées
- De la viande ou du poisson ou des œufs
- Des légumes verts cuits en béchamel, gratin...Et/ou féculents : pâtes, riz, pomme de terre...et/ou pain ou biscottes
- Du fromage et/ou laitage
- Des fruits crus, cuits, en compote, au sirop ou autre dessert : tarte, gâteau...
- Des matières grasses d'assaisonnement (crème fraîche, sauces, fromage râpé ...)

- **Dîner**

Il est important d'entretenir l'aspect plaisir de l'alimentation, en évitant éventuellement de consommer les « reste » du déjeuner. Le dîner pourra contenir :

- Du potage enrichi avec du jaune d'œuf, du fromage, du lait en poudre
- Une entrée, un plat et un dessert en suivant le modèle du déjeuner

- **Les collations**

Elles seront positionnées idéalement entre les repas, c'est-à-dire à 10h et vers 16h, et contenir éventuellement des aliments « plaisirs » : sucrerie ou pâtisserie, ou encore être composées de compléments alimentaires hypercaloriques et hyperprotéiques.

#### 4) **Savoir répondre au comptoir**

Ici sont évoquées quelques-unes des questions les plus fréquemment posées aux professionnels de santé ou abordées dans les médias.

Les réponses, évidemment résumées (cf Chapitre 2 pour le détail), permettent de répondre aux questionnements le plus fréquent de la patientèle.

### a) Le lait et les produits laitiers augmentent-ils le risque de cancers ?

- Non chez les femmes / Oui et Non chez les hommes.

#### ✓ Pourquoi ?

Selon les méta-analyses réalisées par le WCRF/AICR, la consommation de lait, spécifiquement, est associée de manière probable à une diminution du risque de cancer du côlon-rectum.

Par ailleurs, le calcium a un effet ambivalent sur le risque de cancer du côlon rectum et de la prostate : la consommation de calcium diminue de manière probable le risque de cancer colorectal, tandis qu'une alimentation riche en calcium est associée de manière probable à un risque accru de cancer de la prostate.

**En conclusion**, chez l'homme et chez la femme, la consommation de lait et de produits laitiers est associée à une diminution de risque de cancer du côlon rectum.

Chez l'homme, une consommation importante de lait et de produits laitiers, pouvant contribuer à des apports élevés en calcium, peut être indirectement associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate. Donc il semblerait qu'en dehors de ce cas, les bénéfices de la consommation de produits laitiers soient avérés.

### b) Les folates (vitamine B9) réduisent-ils le risque de cancers ?

- Peut-être, lorsqu'ils sont apportés par les aliments.

#### ✓ Pourquoi ?

Pour le pancréas, les méta-analyses réalisées à partir des études de cohorte disponibles montrent une diminution significative du risque de cancer associée aux apports en folates d'origine alimentaire. La relation entre les folates d'origine alimentaire et le risque de cancer du pancréas est jugée probable. Cependant, elle pourrait refléter l'effet des fruits et légumes, les folates étant des marqueurs de leur consommation. En revanche, aucune modification significative du risque de cancer du pancréas n'a été observée avec les apports sous forme de compléments ou totaux. Dans le cas de l'œsophage et du côlon-rectum, le niveau de preuve de la relation entre apports alimentaires en folates et diminution du risque de cancers est jugé limité.

**c) Les phyto-œstrogènes (soja notamment) protègent-ils du cancer ?**

- Non.

✓ **Pourquoi ?**

Les phyto-œstrogènes sont essentiellement apportés par la consommation de soja et de produits à base de soja. Si certaines études épidémiologiques suggèrent un rôle protecteur vis-à-vis de divers cancers (estomac, sein, endomètre, prostate), le niveau de preuve de ces associations est trop limité pour conclure. Ils pourraient en revanche avoir à hautes doses des effets perturbateurs endocriniens, notamment chez les jeunes enfants de sexe masculin.

**d) Certains modes de cuisson augmentent-ils le risque de cancers ?**

- Non, dans les conditions correctes d'utilisation.

✓ **Pourquoi ?**

À ce jour, aucune étude épidémiologique n'indique une augmentation du risque de cancers liée à la consommation d'aliments préparés au four à micro-ondes.

Pour d'autres modes de cuisson, qui mettent en jeu des températures supérieures à 200°C (fritures, grillades, barbecue...), on dispose de données épidémiologiques limitées qui suggèrent une association entre consommation de viandes et poissons grillés ou cuits au barbecue et le risque de cancer de l'estomac. Cette association pourrait s'expliquer par des données issues d'études expérimentales : ces modes de cuisson, lorsqu'ils sont mal contrôlés (température et/ou durée excessive, contact direct avec la flamme), augmentent les teneurs de certains aliments en composés potentiellement cancérigènes (amines hétérocycliques, acrylamide, cf Chapitre 2).

**e) Les acides gras trans<sup>9</sup> augmentent-ils le risque de cancers ?**

- On ne sait pas.

✓ **Pourquoi ?**

Les acides gras *trans* sont des acides gras insaturés naturellement présents dans le lait, les produits laitiers et la viande de ruminants. Ils sont aussi formés lors de processus technologiques (ex. hydrogénation partielle des huiles végétales) et sont retrouvés dans les margarines, biscuits, viennoiseries...

Les données scientifiques actuellement disponibles restent trop peu nombreuses et ne permettent pas de conclure à une relation, probable ou convaincante, entre la consommation d'acides gras *trans* et le risque de cancers.

**f) Les additifs donnent-ils le cancer ?**

- Non, dans les conditions d'utilisation spécifiées pour les différentes catégories d'aliments.

✓ **Pourquoi ?**

Les additifs (édulcorants, conservateurs, colorants...) font l'objet d'une réglementation stricte ainsi que d'une surveillance régulière afin de détecter d'éventuels effets indésirables dus à leur consommation. En Europe, seuls les additifs qui figurent sur une liste positive sont autorisés. Aux doses utilisées dans l'alimentation, ils ne présentent pas de risque vis-à-vis du cancer. Si, à un moment donné, un additif alimentaire se révèle nocif pour la santé, il est retiré du marché. L'organisme public chargé de contrôler la présence d'additifs dans les produits alimentaires est la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF).

Certaines informations interpellent et inquiètent les consommateurs (« liste de Villejuif » dénonçant l'emploi d'additifs « cancérogènes », informations circulant sur certains édulcorants), alors qu'elles ne reposent sur aucune analyse scientifiquement recevable.

**g) Les résidus de pesticides contenus dans les fruits et légumes présentent-ils un risque vis-à-vis du cancer ?**

- Non, si la réglementation est respectée.

✓ **Pourquoi ?**

Il s'agit ici des pesticides contenus dans l'alimentation et non des expositions professionnelles, environnementales ou domestiques (risque associé à l'inhalation ou au contact de pesticides).

Les études démontrant l'effet protecteur des fruits et légumes vis-à-vis des cancers (cf. Chapitre 2) sont menées sur les consommations réelles donc avec éventuellement la présence de résidus de pesticides sur les végétaux. Jusqu'à présent, dans les études publiées, la consommation de fruits et légumes n'a pas été associée à une augmentation du risque de cancers.

De plus, la teneur des aliments en résidus de pesticides fait l'objet d'une réglementation stricte et de contrôles réguliers.

En pratique, laver les fruits et légumes et peler ceux qui s'y prêtent limite l'ingestion de pesticides résiduels.

#### **h) Le vin rouge protège-t-il du cancer ?**

- Non, au contraire.

##### **✓ Pourquoi ?**

Aucune boisson alcoolisée, même le vin, n'a d'effet protecteur vis-à-vis du cancer. Les preuves scientifiques démontrent que toutes les boissons alcoolisées sans exception, que ce soit la bière, le vin, le champagne ou les alcools forts, augmentent le risque de plusieurs cancers. Le facteur qui compte est la quantité d'alcool consommée.

Il est important de rappeler qu'en matière de prévention des cancers, la consommation d'alcool, et notamment de vin, est déconseillée (cf. Chapitre 2).

#### **i) Le café donne-t-il le cancer ?**

- Non.

##### **✓ Pourquoi ?**

L'effet de la consommation de café sur le risque de cancers a été examiné dans de nombreuses études, en particulier pour le cancer du pancréas.

Dans le cadre du rapport WCRF/AICR 2007, la relation entre consommation de café et le risque de cancers du pancréas et du rein a été évaluée. L'effet de la consommation de café sur le risque de ces deux cancers est considéré comme peu probable.

Mieux, selon les résultats d'une récente étude israélienne, une consommation modérée de café (1 à 2 tasses par jour) réduirait de 26 % le risque de développer un cancer colorectal. Chez les participants consommant plus de 2,5 tasses de café par jour le risque a diminué de 50%, que le café soit décaféiné ou non. Ainsi, la caféine n'est pas la seule substance à présenter des propriétés protectrices. Le polyphénol agit également comme antioxydant. Les mélanoïdines, formées pendant le processus de torréfaction, favoriseraient la motilité du côlon. Cependant, pour les auteurs, des recherches plus approfondies sont nécessaires avant de prôner la consommation de café comme facteur préventif du cancer colorectal.

## j) Existe-t-il des aliments « anti-cancer » ?

- Le terme « anti-cancer » est un raccourci abusif et trompeur.

### ✓ Pourquoi ?

Le terme « anti-cancer » est souvent utilisé dans des ouvrages et par les médias pour accrocher l'attention du lecteur ou de l'auditeur.

Il peut laisser supposer que la consommation d'un aliment particulier va guérir les personnes atteintes d'un cancer, ce qui est scientifiquement et cliniquement infondé.

Il peut aussi laisser penser que manger un aliment donné (ex. framboises, chou, grenade, curcuma...) va, un peu comme un antidote, protéger du cancer.

Or le cancer est une pathologie multifactorielle : si une alimentation équilibrée peut contribuer à réduire le risque de cancers, d'autres facteurs environnementaux (ex. tabagisme, exposition professionnelle...) et le terrain génétique des individus peuvent également en moduler le risque. Autrement dit, aucun aliment particulier ne peut à lui seul s'opposer au développement du cancer ou plus précisément DES cancers.

Il est important de préciser que ce qui est qualifié d'effet anti-cancer au sujet d'un aliment, dans certains articles ou ouvrages, fait référence à une étude scientifique qui, dans la plupart des cas, observe un effet d'un facteur alimentaire dans un modèle d'expérimentation non directement extrapolable à l'homme (ex. cellules tumorales en culture, modèles animaux) et à des doses souvent incompatibles avec l'alimentation humaine.

Le terme « anti-cancer » est le plus souvent employé pour qualifier un fruit ou un légume, or ce groupe d'aliments est très diversifié et chaque type d'aliment présente des nutriments et constituants variables en nature et quantité.

De plus, se focaliser sur un aliment donné peut conduire à des troubles digestifs voire des effets toxiques en cas de consommation excessive ; fait perdre de vue l'importance d'une alimentation diversifiée et équilibrée ; ne permet pas de tirer bénéfice des synergies possibles entre les composants des différents fruits et légumes ; et enfin conduit à une alimentation plus monotone qui restreint la composante plaisir de l'alimentation.

## Conclusion

Dans la majorité des cas, il apparaît que les nouvelles informations confortent les évaluations précédentes. Pour plusieurs facteurs nutritionnels, des informations nouvelles sont apparues depuis 2009 : d'une part, des niveaux de preuve à l'égard de localisations de cancer jusqu'alors non mentionnées ont été établis (cases du tableau marquées avec \* ; exemple : surcharge pondérale et hémopathies malignes) ; d'autre part, le niveau de preuve de certaines relations ont été révisés (cases du tableau marquées avec \*\* ; exemple : fibres et cancer du sein). D'après ce tableau, il est possible d'identifier grâce aux niveaux de preuve convaincants ou probables, les facteurs de risque et les facteurs protecteurs pouvant conduire à des recommandations pour la prévention nutritionnelle des cancers.

Ainsi sont considérés comme facteurs de risque :

- Les boissons alcoolisées pour les cancers des voies aérodigestives (VADS : bouche, pharynx, larynx et œsophage), du côlon-rectum, du foie et du sein ;
- Le surpoids et l'obésité pour les cancers de l'œsophage, du pancréas, du côlon-rectum, du sein (après la ménopause), de l'endomètre, de l'ovaire, du rein, de la vésicule biliaire, du foie, de la prostate au stade avancé et des lignées hématopoïétiques (lymphome hodgkinien et non hodgkinien, leucémie, myélome multiple) ;
- Les viandes rouges et charcuteries pour le cancer du côlon-rectum ;
- Le sel et les aliments salés pour le cancer de l'estomac ;
- Les compléments alimentaires à base de bêta-carotène à forte dose (> 20 mg/jour de bêta-carotène), pour les cancers du poumon et de l'estomac, en particulier chez les fumeurs et les sujets exposés à l'amiante, d'où l'importance du rôle du pharmacien lors de la délivrance de ces compléments alimentaires.

Sont considérés comme facteurs protecteurs :

- L'activité physique pour les cancers du côlon et du poumon, du sein et de l'endomètre ;
- Les fruits et légumes pour les cancers des VADS (bouche, pharynx, larynx et œsophage) et de l'estomac, les fruits pour le cancer du poumon ;
- Les fibres alimentaires pour le cancer du côlon-rectum et du sein ;
- Les produits laitiers pour le cancer colorectal ;
- L'allaitement pour le cancer du sein.

Les niveaux de preuve établis, ainsi que les enseignements issus des études sur les profils alimentaires, confirment les objectifs prioritaires en matière de prévention nutritionnelle des cancers pour la population française : « réduire la consommation des boissons alcoolisées, favoriser et promouvoir une alimentation équilibrée et diversifiée, favoriser et promouvoir la pratique d'activité physique » ; et plus spécifiquement chez les femmes en âge de procréer, « promouvoir l'allaitement ».

L'objectif « avoir une alimentation équilibrée et diversifiée » agrège plusieurs objectifs portant sur les facteurs alimentaires augmentant le risque de cancer (viandes rouges et charcuteries, sel et aliments salés et compléments à base de bêta-carotène) ou le réduisant (produits laitiers, fruits et légumes et fibres alimentaires). La réduction du surpoids et de l'obésité est favorisée par une alimentation équilibrée et diversifiée et la pratique d'une activité physique régulière.

Les résultats mettent également en lumière, pour les niveaux de preuve qualifiés de « suggéré » ou « non concluant », que des recherches s'avèrent encore nécessaires pour consolider les connaissances vis-à-vis de ces associations, tout comme la poursuite des études pour certains aliments dits « anti-cancer ».

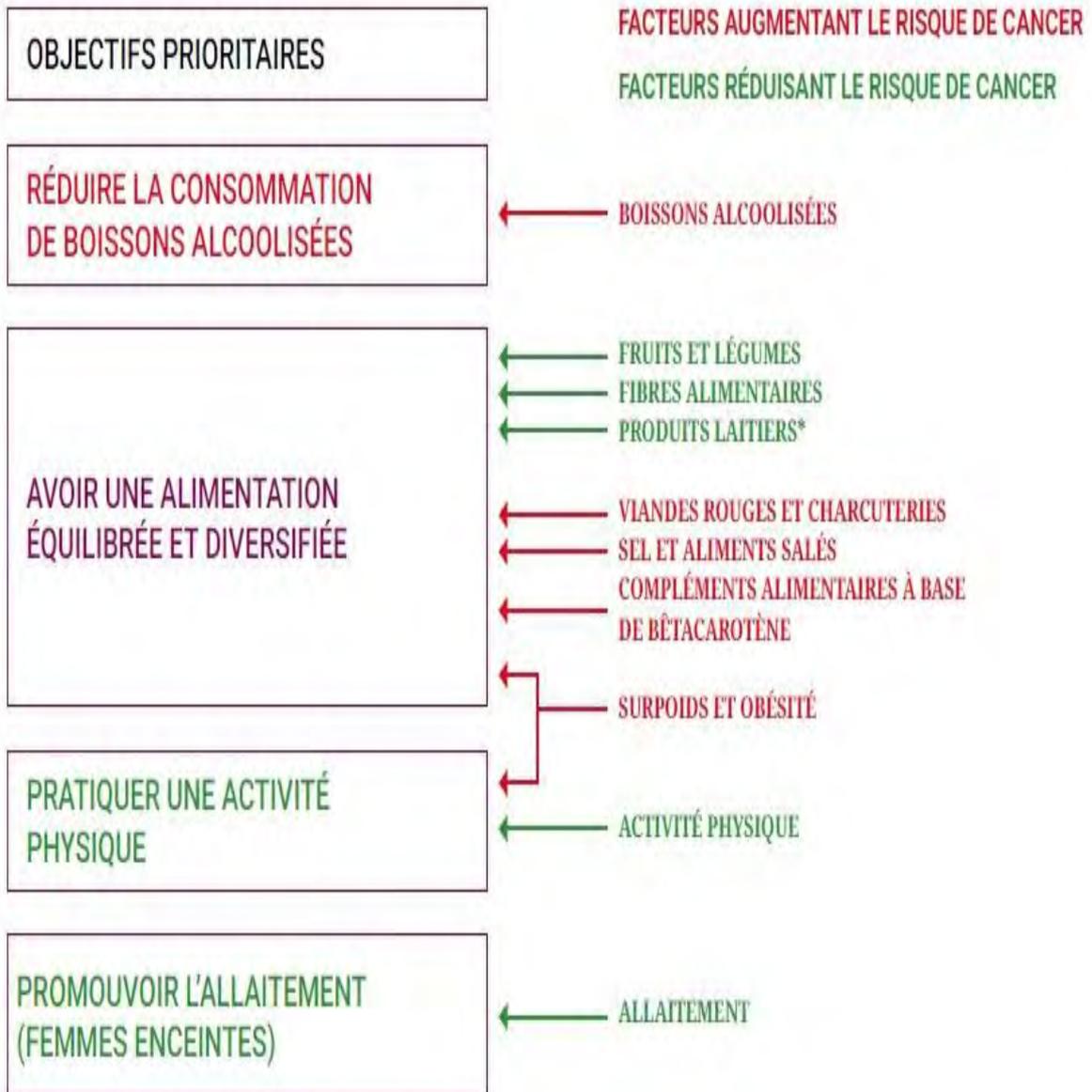
La place du pharmacien d'officine dans le dispositif de lutte contre les cancers est donc prépondérante : que ce soit pour délivrer les conseils adaptés, pour aider les patients à les prévenir ou pour accompagner les patients qui luttent contre un cancer, le pharmacien est en première ligne et il a le devoir de s'appuyer sur des connaissances scientifiques solides.

A l'heure où une défiance envers les laboratoires pharmaceutiques se répand sur internet, et où une demande forte de traitements naturels se fait sentir, le pharmacien reste et doit rester un des acteurs de la santé publique.

Mais le pharmacien ne gardera sa place d'interlocuteur privilégié que s'il maintient ses connaissances à jour, ce qui l'imposera petit à petit comme un pilier de l'éducation thérapeutique, futur de la profession.

Figure 6 : Lien entre les facteurs augmentant le risque de cancer, facteurs réduisant le risque de cancer et objectifs prioritaires pour limiter les risques de développer un cancer (54).

## NUTRITION ET PRÉVENTION DES CANCERS



\*Sans dépasser les repères du Programme national nutrition santé (PNNS)



## Bibliographie

1. **INCa.** *Les cancer en France - Edition 2015.* 2015.
2. **Inserm-CépiDc.** *Base des données sur les causes de décès de 1979 à 2011.* 2011.
3. **Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N.** *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides.* Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire,. 2012.
4. **International Agency for Research on Cancer. European Cancer Observatory (OEC).** . *Cancer Observatory in Europe.*
5. **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN.** *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11.* Lyon: IARC. Lyon : s.n., 2012.
6. **International Agency for Research on Cancer.** . *Attributable causes of cancer in France in the year 2000.* IARC, 2007. (IARC Working Group Reports, Vol. 3). 2007.
7. **British Journal of Cancer** . *Numéro spécial du du 6 décembre 2011.* Londres : s.n., 2011.
8. **World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research.** . *Policy and Action for Cancer Prevention. Food, Nutrition, and Physical Activity: a Global Perspective.* Washington DC : s.n., 2009.
9. **World Cancer Research Fund.** *Cancer preventability estimates for diet, nutrition, body fatness, and physical activity.* 2015.
10. **Institut National du Cancer.** . *Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données.* . Boulogne-Billancourt : s.n., 2015.
11. **OFDT.** *Alcool : évolution des quantités consommées par habitant. Séries statistiques.* 2015.
12. **Beck F, Richard J, Guignard R, Le Nézet O, Spilka S.** *Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014.* OFDT, *Tendances,* . mars. 2015.
13. **Beck F, Legleye S, Maillochon F, de Peretti G.** *La question du genre dans l'analyse des pratiques addictives à travers le Baromètre santé.* BEH: Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2009;10-11:90-3. . 2005.
14. **INSERM, Kantar Health, Roche.** *Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité (Obépi 2012).* Roche, 60 p. . Neuilly-sur-Seine. : s.n., 2012.
15. **DREES.** *L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Rapport 2011.* 340 p. 2011.
16. **Afssa, INCA2.,** *Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2006-2007. Consommation alimentaire des Français.* . Maisons-Alfort : s.n., 2009.
17. **J., Raude.** *La place de la viande dans le modèle alimentaire français.* . s.l. : Cah Nutr Diet., 2008. 43:1S19-1S28.
18. **Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé,** . *PNNS. Programme National Nutrition Santé 2011-2015.* . 20 juillet 2011.
19. **Institut de veille sanitaire.** *Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé.* Université de Paris 13 : s.n., 2006.
20. **Etude Nutrinet-santé.** *Cohorte pour l'étude des relations nutrition-santé, des comportements alimentaires et de leurs déterminants. Etat d'avancement et résultats préliminaires 18 mois après le lancement.* 22 novembre 2010.
21. **Pouchieu C, Andreeva VA, Peneau S, Kesse-Guyot E, Lassale C, Hercberg S, et al.** *Sociodemographic, lifestyle and dietary correlates of dietary supplement use in a large sample of French adults: results from the NutriNet-Sante cohort study.* 2010.
22. **OMS.** *Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé.* 2010.
23. **Norton K, Norton L, Sadgrove D.** *Position statement on physical activity and exercise intensity terminology.* . . s.l. : J Sci Med Sport, 2010 .

24. **Grange D, Castetbon K, Guibert G, Vernay M, Escalon H, Delannoy A, et al. - Observatoire régional de la santé Ile de France. Alimentation et état nutritionnel des bénéficiaires de l'aide alimentaire - Etude ABENA 2011-2012 et évolutions depuis 2004-2005.** 2013.
25. **Castetbon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, et al. Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey.** 2009.
26. **Recours F, Hebel P. Les populations modestes ont-elles une alimentation déséquilibrée ?** . s.l. : Credoc, Cahier de recherche n° 232, 2006.
27. **Salanave B, de Launay C, Guerrisi C, Castetbon K. Taux d'allaitement maternel à la maternité et au premier mois de l'enfant. Résultats de l'étude Épipane, France.** s.l. : Bull épidémiol Hebdomadaire, 2012.
28. **International Agency for Research on Cancer. IARC . Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Preamble.** Lyon : s.n., 2006.
29. **International Agency for Research on Cancer. . Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene.** Lyon : s.n., 2002.
30. —. *Chemical Agents and Related Occupations.* Lyon : s.n., 2012.
31. —. *Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts.* Lyon : s.n., 2012.
32. **International Agency for Research on Cancer. . Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate.** Lyon : s.n., 2010.
33. **International Agency for Research on Cancer. . Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter Pylori. .** Lyon : s.n., 1994.
34. **Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Mattock H, Straif K, International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat.** s.l. : Lancet Oncology, 2015.
35. **International Agency for Research on Cancer. . Some Naturally Occurring Substances: Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins.** Lyon : s.n., 1993.
36. —. *Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins.* Lyon : s.n., 2010.
37. —. *Carotenoids. (IARC Handbooks of cancer prevention, Vol. 2).* Lyon : s.n., 1998.
38. —. *Vitamin A. (IARC Handbooks of cancer prevention, Vol. 3).* . Lyon : s.n., 1999.
39. **International Agency for Research on Cancer. Retinoids.(IARC Handbooks of cancer prevention, Vol. 4).** . Lyon : s.n., 1999.
40. **International Agency for Research on Cancer. . Weight control and physical activity. (IARC Handbooks of cancer prevention, Vol. 6).** . Lyon : s.n., 2002.
41. —. *Fruit and vegetables. (IARC Handbooks of cancer prevention, Vol. 8).* Lyon : s.n., 2003.
42. —. *Cruciferous vegetables, isothiocyanates and indols. (IARC Handbooks of cancer prevention, Vol. 9).* Lyon : s.n., 2004.
43. —. *Attributable causes of cancer in France in the year 2000. (IARC Working Group Reports, Vol. 3).* 2007.
44. **International Agency for Research on Cancer. Vitamin D and Cancer. (IARC Working Group Reports, Vol. 5).** 2008.
45. **World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. . Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. .** Washington DC : s.n., 2007.
46. **World Cancer Research Fund International / American Institute for Cancer Research. . Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. .** Washington DC : s.n., 2011.
47. —. *Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Pancreatic Cancer. .* Washington DC : s.n., 2012.

48. —. *Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Endometrial Cancer.* . Washington DC : s.n., 2013.
49. —. *Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Ovarian Cancer.* . Washington DC: : s.n., 2014.
50. —. *Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Prostate Cancer.* . Washington DC : s.n., 2014.
51. —. *Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Liver Cancer, Gallbladder Cancer, Kidney Cancer.* . Washington DC : s.n., 2015.
52. **International Agency for Research on Cancer.** *European Code Against Cancer. 12 ways to reduce your cancer risk.* 2009.
53. **NACRE, INCa, DGS.** . *Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations.* Boulogne-Billancourt : s.n., 2009.
54. **Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.** *Nutrition et cancer - Légitimité de recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention des cancers.* . Maisons-Alfort : s.n., 2011.
55. **Khayat, Pr David.** *Prévenir le cancer ça dépend aussi de vous.* s.l. : Odile Jacob, 2015.
56. **Besnard, Isabelle.** *Comité de Liaison Alimentation-Nutrition et Centre de Coordination en Cancérologie.* Nice : s.n., 2009.
57. **Saut J. Roux M.** **Service des Urgences Adultes Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux.** *Prise en charge d'une neutropénie fébrile. Chapitre 105.* Bordeaux : s.n.
58. **D, Philippe.** *Mise à disposition d'une information personnalisée destinée aux patients traités par chimiothérapie au centre hospitalier de Bar-Le-Duc.* Nancy : s.n., 2011.
59. **S., Fatscher.** *Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein.* Rouen : s.n., 2013.
60. **Goyette M. Le médecin du Québec.** *La neutropénie fébrile, un sujet chaud.* . 2012.
61. **May-Levin F, Rossignol G, Simon M. La Ligue contre le cancer.** . *Alimentation et cancer. Comment s'alimenter pendant les traitements ?* Novembre 2010.
62. **P., Pouillart.** *Cancer : comportement alimentaire des malades et consommation de produits laitiers.* 2015.
63. **Organisation mondiale de la santé.** *WHO handbook for reporting results of cancer treatment.* Genève : s.n., 1979.
64. **Hébuterne X, Beauvillain de Montreuil C, Lemarié E, Michallet M, Goldwasser F.** *Effets des cancers sur l'état nutritionnel et la prise alimentaire : la perception des malades.* *Nutr Clin Metab* 2007;: 2007.
65. **M, Pressoir.** *Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres.* *Br J Cancer.* 2010.
66. **P, Senesse.** *Nutritional support during oncologic treatment of patients with gastrointestinal cancer: who could benefit ?* *Cancer Treat Rev.* 2008.
67. **Besnard, I.** *Livret "Conseils pour enrichir votre alimentation"* . Nice : s.n., 2008.
68. **World Health Organization.** *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity.* . Geneva : s.n., 2000.
69. **Salanave B, de Launay C, Boudet-Berquier J, Castetbon K.** *Durée de l'allaitement maternel en France (EPIFANE 2012-2013).* . s.l. : Bull épidémiol Hebdomadaire, 2014.
70. **World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research.** . *Policy and Action for Cancer Prevention. Food, Nutrition, and Physical Activity: a Global Perspective.* . Washington DC : s.n., 2009.

## Table des illustrations

Figure 1 : Taux standardisés à la population mondiale (TSM) de mortalité par cancer à l'échelle départementale en France métropolitaine et dans les DOM (2005-2009) (1).....	9
Figure 2 : Taux de survie à 5, 10 et 15 ans en fonction du type de cancer, de 1989 à 2010 (1) .....	11
Figure 3 : Taux standardisés d'incidence (par rapport à la population européenne), tous cancers sauf les cancers de la peau non mélanomes chez les deux sexes en Europe en 2012 (4) .....	13
Figure 4 : Consommation d'alcool sur le territoire français en litres d'alcool pur par habitant âgé de 15 ans et plus (1961-2014).....	17
Figure 5: Equivalence entre le type de boissons à quantité d'alcool pur égale.....	18
Figure 6 : Lien entre les facteurs augmentant le risque de cancer, facteurs réduisant le risque de cancer et objectifs prioritaires pour limiter les risques de développer un cancer (54). ....	184
Figure 7 : Niveaux de preuve des relations entre les facteurs nutritionnels et les différentes localisations de cancers (54).....	185

---

**Résumé :**

Le cancer est un fléau du XXème et XXIème siècle. Durant la dernière décennie, plusieurs types de cancers semblent en augmentation, si dans certains cas cette progression est facilement liée à des facteurs de risque identifiés, dans certains cas il est difficile d'attribuer à des facteurs précis l'augmentation observée. L'amélioration des outils de diagnostic et le vieillissement de la population expliquent une part importante de la progression de l'incidence de certains cancers.

S'il est acquis que le cancer a d'abord une composante génétique, il est possible de réduire le risque d'en développer un en jouant sur les paramètres environnementaux et notamment sur l'alimentation. A l'heure d'un retour en grâce des médecines traditionnelles et avec l'essor d'internet, qui favorise l'accès aux médecines alternatives, le pharmacien doit se poser en défenseur du savoir scientifique afin d'aider le patient à faire les bons choix dans sa recherche contre la maladie. Or il ne pourra le faire qu'en ayant des connaissances suffisantes, à un moment où celles-ci évoluent plus vite qu'elles ne l'ont jamais fait.

Enfin, en tant qu'acteur du système de santé, le pharmacien a un rôle important à jouer, s'il délivre des conseils favorisant la bonne observance du traitement anticancéreux.

---

**Titre en Anglais :**

Primary prevention of cancer through nutrition and nutritional support for cancer patients in pharmacies  
- An updating of knowledge for health professionals.

---

**Discipline administrative :**

Pharmacie – Nutrition - Cancérologie

---

**Mots-clés :**

Cancer – Nutrition – Prévention – Conseils – Pharmacie

---

**UFR – Facultés des sciences Pharmaceutiques, 35 chemin des maraiches, 31400 Toulouse**

---

**Directeur de thèse : Professeur Campistron Gérard**