



JUIN 2015

ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

e-cancer.fr



L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Ce rapport a été réalisé en collaboration avec le Réseau national alimentation cancer recherche (NACRe)
www6.inra.fr/nacre

Ce document doit être cité comme suit : © Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données, collection État des lieux et des connaissances, INCa, juin 2015

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

Introduction	6
Le cancer, un problème majeur de santé publique	6
La prévention nutritionnelle des cancers	7
Objectif du rapport	7
Méthodologie	8
Résultats	12
Facteurs augmentant le risque de cancers	12
Boissons alcoolisées	12
Surpoids et obésité	23
Viandes rouges et charcuteries	36
Sel et aliments salés	43
Compléments alimentaires à base de bêta-carotène	45
Facteurs diminuant le risque de cancers	54
Activité physique et sédentarité	54
Fruits et légumes	63
Fibres alimentaires	75
Produits laitiers	79
Allaitement	84
Données complémentaires	86
Profils alimentaires	86
Fractions attribuables	87
Conclusion générale	92
Références bibliographiques	95
Groupe de travail	106

Les annexes de ce rapport sont consultables et téléchargeables sur www.e-cancer.fr

- Annexe I.** Mots clés des requêtes bibliographiques
- Annexe II.** Bilan de la sélection des résumés et des articles
- Annexe III.** Tableau d'analyse excel des méta-analyses, analyses poolées et essais d'intervention
- Annexe IV.** Profils alimentaires et risque de cancer: requête bibliographique et résultats des méta-analyses et des analyses poolées
- Annexe V.** Part de cancers attribuable aux facteurs nutritionnels: requête bibliographique et critères de sélection des articles
- Annexe VI.** Résultats des études portant sur les parts de cancer attribuables aux différents facteurs nutritionnels

TABLE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

AP	Analyse poolée/ou activité physique
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CUP	Continuous update project (rapport actualisé du WCRF/AICR)
CT	Étude cas-témoins
EI	Essai d'intervention
ER	Récepteur aux œstrogènes
I²	Indicateur de l'hétérogénéité inter-études
IC	Intervalle de confiance
ICL	Imperial College de Londres
IMC	Indice de masse corporelle
INCa	Institut national du cancer
MA	Méta-analyse
MET	Équivalent métabolique, unité d'expression de l'activité physique
NACRe	Réseau national alimentation cancer recherche
NS	Non significatif
PNNS	Programme national nutrition santé
PRO	Étude prospective
OBS	Étude d'observation
OR	Odds ratio
RR	Risque relatif
SLR	Revue systématique de la littérature
VADS	Voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, larynx, œsophage)
WCRF/AICR	World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research

INTRODUCTION

LE CANCER, UN PROBLÈME MAJEUR DE SANTÉ PUBLIQUE

Incidence et mortalité

En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancers en France métropolitaine est estimé à 355 000 (200 000 chez l'homme et 155 000 chez la femme) (INCa, 2014). Chez l'homme, le cancer de la prostate reste de loin le cancer le plus fréquent (56 800 nouveaux cas par an) devant le cancer du poumon (28 200 nouveaux cas) et le cancer colorectal (23 200 nouveaux cas). Chez la femme, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent (48 800 nouveaux cas par an), devant le cancer colorectal (18 900 nouveaux cas) et le cancer du poumon (11 300 nouveaux cas).

En 2012, le nombre de décès par cancer en France est estimé à 148 000, dont 85 000 chez l'homme et 63 000 chez la femme (INCa, 2014). Le cancer du poumon se situe au premier rang chez l'homme (21 300 décès par an) devant le cancer colorectal (9 300 décès) et le cancer de la prostate (8 900 décès). Le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez la femme (11 900 décès par an), suivi par le cancer du poumon (8 600 décès par an) et le cancer colorectal (8 400 décès).

Entre 1980 et 2012, le taux d'incidence (standardisé sur la population mondiale) a augmenté (Binder-Foucard, 2013). Cette hausse résulte, en partie, d'une meilleure détection des cancers. Toutefois cette tendance s'inverse depuis 2005, avec une diminution du taux d'incidence chez l'homme et un ralentissement de l'augmentation de ce taux chez la femme. On note ainsi, d'une part, une tendance à la baisse de l'incidence des cancers du sein et de la prostate depuis 2005 et, d'autre part, une stabilité de l'incidence de certains cancers (côlon-rectum chez l'homme et la femme et poumon chez les hommes).

Le taux standardisé de mortalité par cancer a diminué chez les hommes et chez les femmes au cours de la période 1980-2012 grâce aux diagnostics plus précoces et aux progrès thérapeutiques (Binder-Foucard, 2013). Les taux de mortalité par cancer sont toujours plus élevés chez les hommes que chez les femmes, mais ils diminuent plus fortement chez les hommes.

En moyenne, on guérit aujourd'hui plus d'un cancer sur deux. Néanmoins, cette donnée générale masque de grandes disparités entre les patients; le taux de survie à cinq ans varie fortement en fonction des localisations et des stades au diagnostic. Au sein de la population française, en 2008, on estime que près de trois millions d'individus ont ou ont eu un cancer (Colonna, 2014).

Malgré de nets progrès, les cancers constituent un enjeu de santé publique fort, un enjeu à la fois humain, social et sociétal.

Facteurs de risque multiples

Les cancers sont des maladies multifactorielles: de multiples causes peuvent être à l'origine de l'apparition et du développement d'un cancer. En effet, le passage d'une cellule normale à une cellule cancéreuse est un processus long et complexe, au cours duquel différents facteurs interviennent et engendrent des modifications génétiques et des perturbations du fonctionnement des cellules et de l'organisme. Des mutations peuvent être liées à une prédisposition génétique à certains cancers ou provoquées ou favorisées par des agressions externes provenant de l'environnement (rayons solaires, radon, diesel...), des expositions sur le lieu de travail (rayons ionisants, amiante...) ou des habitudes et conditions de vie (tabac, nutrition...).

La part des cancers liés à la transmission d'une mutation génétique prédisposant au cancer est estimée à moins de 10 %. Celle qui résulte d'interactions gène/environnement (polymorphismes génétiques/ensemble des facteurs auxquels l'organisme est exposé) est bien supérieure. On estime en effet que 40 % des cancers et 35 % des décès par cancer résulteraient de l'exposition à divers facteurs de risque évitables, liés à nos modes de vie et à nos comportements (tabac, facteurs nutritionnels, soleil...) (IARC, 2007; Parkin, 2011h).

L'ampleur de ces chiffres montre que la prévention constitue un moyen d'agir essentiel et un enjeu prioritaire dans la lutte contre les cancers. Pourtant, aujourd'hui encore, la lutte contre le cancer reste souvent associée aux progrès des traitements plus qu'à la prévention, alors même qu'éviter la survenue d'un cancer constitue la meilleure défense contre cette pathologie.

LA PRÉVENTION NUTRITIONNELLE DES CANCERS

À la fois source de facteurs de risque et de facteurs protecteurs, la nutrition, qui englobe l'alimentation (y compris l'alcool), le statut nutritionnel et l'activité physique, fait partie des facteurs comportementaux sur lesquels il est possible d'agir dans le cadre de la prévention des cancers.

Depuis le début des années 1970, de nombreuses études de recherche fondamentale, clinique et épidémiologique cherchent à identifier et à préciser le rôle de certains facteurs nutritionnels susceptibles d'intervenir en tant que facteurs de risque ou de protection dans le développement des cancers. Depuis les années 1990, plusieurs rapports d'expertise collective faisant référence dans le domaine nutrition et cancer ont évalué les résultats de ces travaux. Ils ont permis de mettre en évidence des relations entre nutrition et cancer avec des degrés de certitude variables.

Le deuxième rapport du World Cancer Research Fund (WCRF) et de l'American Institute for Cancer Research (AICR) « Alimentation, nutrition, activité physique et prévention du cancer : une perspective mondiale », paru fin 2007 (WCRF/AICR, 2007) est un document de référence faisant le point des connaissances scientifiques sur les relations entre nutrition et cancers en évaluant les niveaux de preuve de ces relations. Ce rapport est issu d'un long processus d'analyse de la littérature scientifique et d'évaluation du niveau de preuve réalisé par 21 experts internationaux¹. Seuls les niveaux de preuve « convaincants » ou « probables » ont conduit à des recommandations de santé publique pour la prévention des cancers. Depuis 2007, le WCRF et l'AICR publient des rapports actualisés par localisation de cancer.

OBJECTIF DU RAPPORT

En 2009, les recommandations émises dans une perspective mondiale par le WCRF et l'AICR (rapport 2007) ont été adaptées au contexte nutritionnel français, donnant lieu à des recommandations en adéquation avec celles du Programme national nutrition santé (PNNS) publiées dans la brochure « Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations » (NACRe/INCa/DGS, 2009).

Depuis les dernières publications du WCRF/AICR 2007, de nombreuses études et rapports d'expertise concernant le lien entre facteurs nutritionnels et cancers sont parus, justifiant une actualisation des données de cette brochure.

L'objectif du rapport est de faire un état des connaissances actualisé, s'échelonnant sur la période 2006-2014, sur les liens entre différents facteurs nutritionnels et le risque de cancer primaire pour les localisations de cancer concernées.

1. Le niveau de preuve des relations entre facteurs nutritionnels et risque de cancer a été évalué (pour chaque facteur et chaque localisation de cancer) à partir de l'ensemble des données scientifiques disponibles et des méta-analyses réalisées. La qualification du niveau de preuve prend en compte différents types d'études épidémiologiques (études cas-témoins, cohortes, essais contrôlés randomisés...), la quantité, la qualité et la nature des données, l'absence d'hétérogénéité, ainsi que la plausibilité biologique (études mécanistiques). Les différents qualificatifs du niveau de preuve sont les suivants : « convaincant », « probable », « suggéré », « non concluant » et « effet improbable ».

MÉTHODOLOGIE

PROCESSUS D'EXPERTISE COLLECTIVE

Le groupe de travail, dont les membres ont été choisis pour leur expertise dans le champ de la nutrition et du cancer, a discuté et adopté de manière collégiale les modalités de travail communes à tous les experts du groupe. Ainsi, les facteurs nutritionnels à considérer ont été définis, les types d'études à prendre en compte et les critères d'inclusion/exclusion des publications ont été précisés, et les requêtes bibliographiques ont été élaborées. Le travail bibliographique a été réparti entre les experts en tenant compte de leurs compétences respectives et de la charge de travail associée. La méthode d'analyse de la bibliographie, la nature des informations à extraire des articles et à insérer dans la grille d'analyse et les critères d'actualisation des niveaux de preuve des relations entre facteurs nutritionnels et localisations de cancer ont été précisés. Les modalités de présentation des éléments issus de l'analyse bibliographique et des conclusions ont été fixées.

Pour chaque facteur nutritionnel considéré, l'expert en charge du travail bibliographique a analysé les articles disponibles, renseigné la grille d'analyse et proposé un chapitre de synthèse. Chaque expert a également relu un chapitre qu'il n'avait pas rédigé de façon à s'assurer de la cohérence des données et du respect de la démarche standardisée.

Les grilles d'analyse renseignées et les textes fournis par les experts ont servi de base aux discussions et à l'évaluation collective conduites par le groupe de travail, permettant ainsi d'aboutir à des conclusions consensuelles sur les niveaux de preuve des relations entre facteurs nutritionnels et risque de cancers. L'ensemble du groupe de travail a relu et validé le rapport.

Le comité de suivi regroupant des institutions partenaires a validé la méthodologie de travail, a été informé des principaux résultats issus du travail du groupe et a relu le document finalisé.

FACTEURS NUTRITIONNELS CONSIDÉRÉS

Les huit facteurs pour lesquels les relations convaincantes ou probables conduisaient à des recommandations en France (NACRe/INCa/DGS, 2009) ont été examinés :

- boissons alcoolisées;
- surpoids et obésité;
- viandes rouges et charcuteries;
- sel et aliments salés;
- compléments alimentaires à base de bêta-carotène;
- activité physique et sédentarité;
- fruits et légumes : dans la catégorie des fruits et légumes, le rapport WCRF/AICR 2007 n'incluait pas le soja. Celui-ci n'est donc pas pris en compte dans l'analyse. De même seront exclus les légumes au vinaigre ou en saumure;
- allaitement.

Deux autres facteurs pour lesquels la relation avec certaines localisations cancéreuses était définie comme probable ou convaincante dans le rapport WCRF/AICR 2007 ont également été étudiés :

- lait et produits laitiers : pour l'analyse des produits laitiers, l'alimentation riche en calcium et la supplémentation en calcium n'ont pas été prises en compte;
- fibres alimentaires.

REQUÊTES BIBLIOGRAPHIQUES

L'actualisation de la bibliographie s'est faite à partir des données publiées après janvier 2006, c'est-à-dire postérieurement à celles du rapport WCRF/AICR (WCRF/AICR, 2007). La sélection a été limitée aux données issues des méta-analyses², analyses poolées² et essais d'intervention pour la partie sur les données épidémiologiques concernant les liens entre un facteur nutritionnel et le risque de cancers. La recherche a porté sur les articles indexés

2. La méta-analyse est une analyse statistique combinant les résultats d'études épidémiologiques indépendantes sur un sujet donné. L'analyse poolée consiste à ré-analyser de manière globale les données individuelles de plusieurs études épidémiologiques indépendantes, comme s'il s'agissait d'une seule étude. Ces deux types d'étude permettent d'analyser les données plus précisément, grâce à l'augmentation du nombre de cas étudiés, et de tirer une conclusion globale.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

dans PubMed (utilisation de MeSH Terms), publiés jusqu'au 28 février 2014. Les mots clés des requêtes sont fournis dans l'annexe I (www.e-cancer.fr).

DÉMARCHE D'ACTUALISATION DU WCRF/AICR

En collaboration avec l'Imperial College de Londres (ICL), le WCRF et l'AICR actualisent le rapport d'experts de 2007 de manière séquentielle pour toutes les localisations de cancer. Ainsi, une revue systématique de la littérature (SLR) est réalisée par l'ICL donnant lieu à des rapports actualisés (Continuous Update Project ou CUP) et/ou des publications de l'équipe de l'ICL par localisations de cancer. L'actualisation a débuté par le cancer du sein (WCRF/AICR, 2010), le cancer colorectal (WCRF/AICR, 2011), le cancer du pancréas (WCRF/AICR, 2012), le cancer de l'endomètre (WCRF/AICR, 2013) et dernièrement le cancer de l'ovaire (WCRF/AICR, 2014a)³.

Les méta-analyses réalisées pour le rapport WCRF/AICR 2007 ont inclu des essais d'intervention, des études d'observation prospectives et des études cas-témoin. Pour les rapports CUP, le WCRF et l'AICR actualisent les niveaux de preuve à partir des résultats des méta-analyses dose-réponse d'études prospectives ou d'essais d'intervention lorsque ceux-ci sont possibles.

CRITÈRES D'INCLUSION/ D'EXCLUSION DES PUBLICATIONS

Les articles pertinents ont été sélectionnés sur les critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

Critères d'inclusion

- Type d'étude : méta-analyse, analyse poolée et essai d'intervention
- Langue anglaise

- Population adulte
- Évènement : cancer (et non lésions précancéreuses, biomarqueurs intermédiaires...)
- Incidence d'un premier cancer primitif (et non mortalité)
- Articles postérieurs à l'expertise WCRF/AICR la plus récente : rapport de 2007, rapports CUP ou publications de méta-analyses de l'ICL.

Critères d'exclusion

- Prévention secondaire/tertiaire (patients atteints de cancer)
- Population à haut risque de cancer (atteinte du syndrome de Lynch, syndrome des ovaires polykystiques, diabète...).

Les études portant sur des personnes en situation d'obésité ou focalisées sur des polymorphismes génétiques ont été incluses.

Le nombre d'articles sélectionnés est présenté en annexe II (tableau du bilan de la sélection des résumés, www.e-cancer.fr). Dans ce tableau, sont présentés, pour chaque facteur nutritionnel étudié et par type d'étude (méta-analyse ou essai d'intervention), le nombre d'articles identifiés par les requêtes bibliographiques, le nombre de résumés sélectionnés après lecture, le nombre d'articles pertinents pour l'analyse (respectant les critères d'inclusion et d'exclusion) et le nombre d'articles pertinents par localisation. Ainsi, l'analyse de 1959 références identifiées dans PubMed a permis d'identifier un nombre total de 137 articles répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion.

CONSTRUCTION D'UN CHAPITRE

Sont présentés tout d'abord les facteurs augmentant le risque de cancers (facteurs de risque) puis suivent les facteurs qui diminuent ce risque (facteurs protecteurs).

Les 10 facteurs nutritionnels étudiés font l'objet d'un chapitre composé comme suit :

- définition du facteur nutritionnel ;
- **données d'exposition** en France concernant les adultes incluant parfois un focus sur les populations précaires ;
- **données épidémiologiques** présentées par localisation de cancer avec un niveau de preuve WCRF/AICR convaincant puis

3. Depuis, postérieurement au groupe, le rapport CUP prostate a été publié (WCRF/AICR 2014b). Le texte du rapport n'a pas été modifié en conséquence, seul un Nota Bene a été ajouté, après « les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR » pour la localisation concernant la prostate, en mettant les résultats et le niveau de preuve de ce CUP.

probable, ou lorsque de nouvelles méta-analyses, analyses poolées ou de nouveaux essais d'intervention ont été publiés depuis la dernière évaluation WCRF/AICR.

Dans le cas d'une méta-analyse ou d'une analyse poolée qui présente des données d'études d'observation, il est possible que les résultats soient analysés globalement, mais aussi séparément selon les études utilisées (prospectives ou cas-témoins). Lorsque des méta-analyses ont été réalisées sur des études prospectives seules, celles-ci sont mentionnées.

Un premier paragraphe présente les conclusions WCRF/AICR :

- la nature de la relation et le niveau de preuve associé (« convaincant », « probable », « suggéré », « non concluant » ou « effet improbable »);
- les données chiffrées (dose-réponse et/ou consommations les plus élevées *versus* les plus faibles) les plus récentes lorsqu'elles sont significatives, issues d'une publication de l'équipe de l'ICL contemporaine ou postérieure d'un rapport CUP, ou à défaut d'un rapport CUP (ou de la SLR correspondante), ou à défaut du rapport 2007 (ou de la SLR correspondante). Elles apparaissent en pourcentage d'augmentation ou de diminution.

Un deuxième paragraphe présente les résultats chiffrés significatifs d'intérêt issus des études (méta-analyse, analyse poolée ou essai d'intervention) publiées postérieurement aux données WCRF/AICR.

Les populations étudiées (origine géographique, statut tabagique...) pourront être précisées si cela peut avoir un impact

sur le risque de cancer en relation avec l'un des facteurs nutritionnels.

Une **conclusion** pour chaque localisation de cancer est présentée. Elle prend en compte l'ensemble des études mentionnées et leur qualité et s'appuie sur les critères définis pour l'établissement des niveaux de preuve. Ainsi, les niveaux de preuve ont pu évoluer par rapport à ceux établis par le WCRF et l'AICR, en particulier ceux datant de 2007.

Un sous-chapitre « autres localisations de cancer » regroupe les informations des autres localisations de cancer ne disposant pas, pour ce facteur, d'un niveau de preuve WCRF/AICR convaincant ou probable et/ou ne faisant pas l'objet de nouvelles méta-analyses ou de nouveaux essais d'intervention.

Mécanismes

Cette partie est présentée de façon synthétique à partir des données des publications analysées, de revues bibliographiques récentes ou des mécanismes cités dans la brochure NACRe/INCa/DGS (2009). Les mécanismes communs sont exposés dans un premier temps puis suivis par les mécanismes spécifiques de chaque localisation.

Conclusion

Pour chaque relation entre un facteur nutritionnel et une localisation de cancer donnée, un tableau récapitulatif présente une synthèse des résultats, incluant le niveau de preuve WCRF/AICR, une synthèse des nouvelles méta-analyses ou nouveaux essais d'intervention parus depuis, et une conclusion du groupe d'experts quant au lien et au niveau de preuve actualisé de l'association étudiée.

TABLEAU DE SYNTHÈSE

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
X	10 choix possibles : ↗ Convaincant ↗ Probable ↗ Suggéré ↗ Improbable ↘ Convaincant ↘ Probable ↘ Suggéré ↘ Improbable Non concluant Pas de niveau de preuve	4 choix possibles : ↗ ↘ NS (pas d'association significative) Pas de nouvelles études	9 choix possibles : ↗ Convaincant ↗ Probable ↗ Suggéré ↗ Improbable ↘ Convaincant ↘ Probable ↘ Suggéré ↘ Improbable Non concluant
Y	...	...	...

NS : non significatif ; ↗ : augmentation du risque de cancer ; ↘ : diminution du risque de cancer

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

ACTUALISATION DU NIVEAU DE PREUVE

Pour chaque facteur nutritionnel et pour chaque localisation de cancer, lorsque, depuis les données du WCRF/AICR, de nouvelles études (méta-analyses : MA, analyses poolées : AP ou essais d'in-

tervention : EI) ont été publiées, les niveaux de preuve ont été confirmés ou actualisés en utilisant les critères suivants :

Niveau de preuve	Conditions remplies	Lacunes ou faiblesses
Convaincant	MA ou AP d'études prospectives avec : ■ Association significative ■ Dose-réponse ■ Nombre d'études ou nombre de cas élevé ■ Pas d'hétérogénéité élevée* inexpliquée ■ Robustesse des résultats dans les analyses de sensibilité ■ EI si possible ■ Mécanismes avérés	
Probable	MA ou AP avec : ■ Association significative ■ Nombre d'études ou nombre de cas élevé ■ Pas d'hétérogénéité élevée* inexpliquée ■ Mécanismes plausibles	■ Pas de MA ou AP d'études prospectives OU ■ Pas de dose-réponse
Suggéré	MA ou AP avec : ■ Association significative ■ Mécanismes plausibles	■ Pas de MA ou AP d'études prospectives et pas de dose-réponse OU ■ Hétérogénéité élevée inexpliquée ou non spécifiée
Non concluant		■ Pas de MA ou AP OU ■ MA ou AP non significative OU ■ Incohérence entre MA ou AP OU ■ Pas de mécanismes plausibles
Improbable	MA ou AP d'études prospectives avec : ■ Absence d'association significative ■ Dose-réponse non significative ■ Nombre d'études ou nombre de cas élevé ■ Pas d'hétérogénéité élevée* inexpliquée ■ Robustesse des résultats dans les analyses de sensibilité ■ AP ou EI si possible ■ Absence de mécanismes avérés	

*Hétérogénéité⁴ élevée : I² de l'ordre de 75 % et plus (WCRF/AICR, 2007) MA : méta-analyse ; AP : analyse poolée ; EI : essai d'intervention

GRILLE D'ANALYSE DES ÉTUDES

Un tableau (format Excel) élaboré par le groupe de travail, pour standardiser l'analyse des données et résumer les données extraites des études prises en compte dans l'analyse, mentionnées dans ce rapport, est téléchargeable sur le site de l'INCa (www.e-cancer.fr). Ce tableau, dont le format est présenté en annexe III (www.e-cancer.fr), permet de consulter les données précises de chaque étude (caractéristiques, résultats et limites). Ainsi dans ce rapport, les résultats des études sont exprimés généralement en pourcentage d'augmentation ou de diminution de risque lorsque les associations sont signifi-

catives. Le risque relatif (RR) ainsi que l'intervalle de confiance (IC) ne sont pas mentionnés dans le texte du rapport (sauf cas particulier tel que les odds ratio : OR), mais sont précisés dans le tableau Excel téléchargeable.

4. L'hétérogénéité est définie par la variabilité entre les résultats de différentes études. Elle peut être quantifiée par une mesure appelée I² allant de 0 à 100 %.

RÉSULTATS

FACTEURS AUGMENTANT LE RISQUE DE CANCERS

BOISSONS ALCOOLISÉES

Exposition en France

La consommation d'alcool diminue depuis les années 1960, essentiellement en lien avec la diminution de la consommation de vin. En 2012, elle est estimée d'après les données de ventes à 11,8 litres d'alcool pur par habitant de 15 ans et plus (l'équivalent d'environ 2,5 verres standard par jour). Le vin reste l'alcool le plus consommé, devant les spiritueux et la bière (OFDT, 2013).

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.

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 (15 % *versus* 5 % des

femmes) et près de deux fois plus nombreux à consommer de l'alcool au moins une fois par semaine (63 % *versus* 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 plus âgé ayant une consommation importante et régulière (Beck, 2015).

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 plus diplômées (Beck, 2009).

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 correspond à environ 10 g d'éthanol pur quelle que soit la boisson alcoolisée consommée.

Volumes de différents types de boissons alcoolisées équivalant à environ 10 g d'alcool pur

1 verre standard

=



=



=



=



=



Ballon de vin 12°
(10 cl)

Demi de bière 5°
(25 cl)

Verre de whisky 40°
(3 cl)

Verre de pastis 45°
(3 cl)

Verre de champagne 12°
(10 cl)

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

Données épidémiologiques

Trente-cinq nouvelles méta-analyses ont été identifiées. Elles concernent au total 19 localisations de cancer différentes.

BOISSONS ALCOOLISÉES ET RISQUE DE CANCER DES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES (VADS)

■ 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 associée 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 associée 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 associée 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 de 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 de 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 MTHFR⁵ (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 associée 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 »).

5. MTHFR : méthylène tétrahydrofolate réductase

■ 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'œsophage 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'œsophage 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'œsophage 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'œsophage 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'œsophage (adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique) 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

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

significative du risque de cancer de l'œsophage 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'œsophage a été observé chez les buveurs porteurs de certains génotypes pour les polymorphismes des gènes ADH1B⁶ et ALDH2⁷ (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 DES VADS⁸ (COMBINÉS OU NON SPÉCIFIÉS)

Les conclusions du WCRF/AICR

Aucune conclusion n'est rapportée dans le rapport WCRF/AICR pour les cancers des VADS combinés ou non spécifiés. Les analyses ont été réalisées pour les cancers de la bouche, du larynx et du pharynx combinés et pour le cancer de l'œsophage considéré séparément (WCRF/AICR, 2007).

Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Depuis ce rapport, deux méta-analyses ont été conduites sur le risque de cancer des VADS chez les consommateurs et les non-consommateurs de boissons alcoolisées spécifiquement pour certains polymorphismes génétiques (Boccia, 2009; Guo, 2012). Ces deux méta-analyses montrent un risque accru de cancer des VADS chez les individus porteurs de l'allèle Arg⁹ du gène ADH1B ((Guo, 2012); 6 cas-témoins) et l'allèle *2 du gène ALDH2 (Boccia, 2009); 4 cas-témoins) comparés aux individus porteurs de l'allèle sauvage, pour une consommation de boissons alcoolisées égale.

CONCLUSION

Les résultats des deux méta-analyses identifiées portant sur le risque de cancer des VADS (combinés ou non spécifiés) sont cohérents avec les niveaux de preuve établis par le WCRF et l'AICR pour la cavité orale, le pharynx, le larynx d'une part et l'œsophage d'autre part. Cependant, en raison d'un manque de précision concernant les localisations incluses dans les VADS (ex : œsophage ou non) et à la non-inclusion des études

portant sur consommation d'alcool et risque de cancer des VADS sans étudier l'effet de polymorphismes dans ces deux méta-analyses, ces résultats très particuliers ne permettent pas de conclure à un niveau de preuve pour les cancers des VADS dans leur ensemble.

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 ».

6. ADH : alcool déshydrogénase

7. ALDH : aldéhyde déshydrogénase

8. Les voies aérodigestives supérieures (VADS) comprennent la bouche, le pharynx, le larynx et l'œsophage.

9. Arg : arginine

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 CYP2E1¹⁰ 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).

10. CYP2E1 : cytochrome P450

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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).

Nota Bene

En 2014, postérieurement au travail du groupe, 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 »).

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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'AMPOULE DE VATER

Les conclusions du WCRF/AICR

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

Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Une méta-analyse de deux études cas-témoins (populations chinoises) ne montre pas d'association significative entre consommation de boissons alcoolisées et risque de cancer de l'ampoule de Vater (Li, 2011).

CONCLUSION

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

BOISSONS ALCOOLISÉES ET AUTRES LOCALISATIONS DE CANCER : 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).

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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 cancérigène 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 cancérigènes 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.

CONCLUSION

TABEAU DE SYNTHÈSE : BOISSONS ALCOOLISÉES 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 _{OBS} : ↗ 1 MA _{CT} : ↘ 3 AP _{OBS} : ↗	↗ Convaincant
Nasopharynx	Non concluant (2007)	1 MA _{OBS} : NS	Non concluant
Œsophage	↗ Convaincant (2007)	5 MA _{OBS} et 1 MA _{PRO} : ↗ 1 MA _{OBS} : NS 2 AP _{OBS} : ↗ 1 AP _{OBS} : NS	↗ Convaincant
Sein	↗ Convaincant (2008)	1 MA _{OBS} : ↘ [Chine] 1 MA _{PRO} : ↗	↗ Convaincant
Côlon-rectum	↗ Convaincant (2010) [Hommes] ↗ Probable (2010) [Femmes]	1 MA _{CT} : NS [H-F] [Chine]	↗ Convaincant [Hommes] ↗ Probable [Femmes]
Foie	↗ Probable (2007)	1 AP _{CT} : ↗ 2 MA _{CT} : ↗	↗ Probable
Pancréas	↗ [consommation ≥ 3 verres/jour suggéré (2011)]	1 MA _{CT} : NS [Chine] 1 AP _{CT} : ↗	↗ [consommation ≥ 3 verres/jour 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); CT : études cas-témoins; EI : essai d'intervention; NS : non significatif

TABEAU DE SYNTHÈSE : BOISSONS ALCOOLISÉES ET CANCERS (SUITE)

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 _{PRO} : ↘ 1 AP _{PRO} : ↘	Non concluant
Poumon	Non concluant (2007)	1 MA _{OBS} : NS [Chine] 1 MA _{OBS} : ↗	Non concluant
Prostate	Non concluant (2007)	1 MA _{OBS} : NS [Chine] 1 MA _{OBS} : ↗	Non concluant
Vessie	Non concluant (2007)	3 MA _{OBS} : NS	Non concluant
Estomac	Non concluant (2007)	2 MA _{OBS} : NS	Non concluant
Ovaire	Non concluant (2014)	1 AP _{CT} : NS	Non concluant
Intestin grêle	Pas de niveau de preuve	1 AP _{PRO} : NS	Non concluant
Lymphome hodgkinien	Pas de niveau de preuve	1 MA _{OBS} : NS	Non concluant
Lymphome non hodgkinien	Pas de niveau de preuve	1 MA _{PRO} : NS	Non concluant
Ampoule de Vater	Pas de niveau de preuve	1 MA _{CT} : NS [Chine]	Non concluant
Thyroïde	Pas de niveau de preuve	1 AP _{PRO} : ↘ [absence d'ajustement sur les principaux facteurs de risque]	Non concluant
Endomètre	Non concluant (2013)	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

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 associée 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.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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)/taille² (m²).

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.

PRINCIPALES CATÉGORIES D'IMC ET CORRESPONDANCE EN POIDS POUR DEUX EXEMPLES DE TAILLE CHEZ L'ADULTE

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

ADIPOSITÉ ABDOMINALE ET RISQUE DE COMPLICATION MÉTABOLIQUE (WHO, 2000)

Indicateurs	Seuils OMS à risque pour l'adiposité abdominale	Risque de complication métabolique
Tour de taille	> 94 cm (H) ; > 80 cm (F)	Accru
Tour de taille	> 102 cm (H) ; > 88 cm (F)	Considérablement accru
Rapport tour de taille/tour de hanches	≥ 1,0 (H) ; ≥ 0,85 (F)	Considérablement accru

H : Hommes ; F : Femmes

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).

Données épidémiologiques

Vingt-six nouvelles méta-analyses ou analyses poolées ont été identifiées. Elles concernent au total 17 localisations de cancer ou types de cancer hématopoïétique différents.

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/m², ce qui équivaut à 55 % pour une augmentation de 5 kg/m² 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'œsophage et de la jonction œsophagogastrique de 8 % pour chaque augmentation de 1 kg/m² d'IMC. La stratification selon le site anatomique montre un risque similaire, 9 % pour l'œsophage et 7 % pour la jonction œsophagogastrique (dose-réponse pour une augmentation de 1 kg/m² 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/m² 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/m²). Il existe une relation dose-réponse non linéaire avec une augmentation de risque à partir d'un IMC ≥ 25 kg/m² et une augmentation plus marquée pour un IMC ≥ 35 kg/m². 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/m²) 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/m².

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/m². 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/m².

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

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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/m², soit 7 % pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m² 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/m² 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/m² 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/m²) 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 %) ($I^2=22\%$), alors qu'après la ménopause, l'augmentation de risque est non significative ($I^2=69\%$).

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/m²). Il existe toutefois une hétérogénéité importante des données ($I^2=86\%$) 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.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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/m². 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/m²). 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/m² avec une hétérogénéité modérée (I²=45 %). Cette augmentation de risque par 5 kg/m² 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/m² (I²=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 ($I^2=90\%$). 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/m² entre la surcharge pondérale et le risque de cancer du foie avec une hétérogénéité importante des données ($I^2=80\%$). 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/m². La stratification selon l'origine géographique indique une augmentation significative du risque, mais moindre pour les pays asiatiques (21 % par 5 kg/m² 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/m² 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/m² de l'IMC.

Nota Bene

En 2014, postérieurement au travail du groupe, le rapport CUP prostate a été publié. Le niveau de preuve de l'association entre

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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/m² avec une faible hétérogénéité ($I^2=19\%$). 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/m²). 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 ≥ 30 kg/m² versus IMC 18,5-<25 kg/m², 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 ≥ 30 kg/m² versus IMC 18,5-<25 kg/m², respectivement. L'augmentation de risque avec l'IMC est significative uniquement pour les cohortes non asiatiques (États-Unis, Europe) : 24 % pour IMC ≥ 25 kg/m² versus IMC 18,5-<25 kg/m².

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/m² d'IMC) avec une hétérogénéité élevée ($I^2=82\%$) 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 cardia gastrique de 7 % pour une augmentation de 5 kg/m² 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 DU TESTICULE

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/m² 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 CANCERS 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 ($I^2=0$ %), et à une diminution (27 %) pour celles conduites en Europe du Sud ($I^2=65$ %), 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/m² 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 ≥ 30 *versus* < 25 kg/m²).

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/m²) et à l'obésité (26 %, IMC ≥ 30 *versus* 18,5-24,9 kg/m²). 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 mul-

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

tiplé. 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 ≥ 25 *versus* < 25 kg/m².

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 kg/m². Chez les hommes, une augmentation de 84 % du risque est observée en comparant les données de surface corporelle (≥ 2 m² *versus* < 2 m²). Chez les femmes, les analyses comparant les IMC ≥ 25 (6 cohortes, 7 cas-témoins) ou IMC ≥ 30 kg/m² (6 cohortes, 11 cas-témoins) *versus* < 25 kg/m² 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 kg/m² 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 (≥ 2 m² *versus* < 2 m²), 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 ».

tivement), 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 poulmon en lien avec la surcharge pondérale 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 poulmon. 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 kg/m² 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 poulmon, 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 poulmon (WCRF/AICR, 2007).

Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Depuis le rapport WCRF/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 %, respec-

SURCHARGE PONDÉRALE ET RISQUE DE CANCER DE LA BOUCHE, DU PHARYNX ET 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 kg/m² ($I^2=69\%$). 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 WCRF/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 kg/m² 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/m² devient non significative tandis que la réduction du risque observée pour les personnes en surpoids ou obèses reste significative: 43 % et 54 %, respectivement.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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/m². 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.

Mécanismes

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 œstrogènes, androgènes et progestérone peuvent également être impliquées dans le risque de cancer associé à l'obésité. Le tissu adipeux via l'activité aromatisation est le site de synthèse des œstrogènes 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- α (TNF α), 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 œsophagien inférieur exposant la partie inférieure de l'œsophage aux sucs gastriques acides et augmentant ainsi le risque de reflux gastro-œsophagien favorisant les lésions de l'épithélium œsophagien et du cardia (Lagergren, 1999). Il a également été suggéré que les sujets obèses ont un temps de transit œsophagien allongé

et que ce contact prolongé entre le bol alimentaire susceptible de contenir des composés carcinogènes et la muqueuse œsophagienne 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 œstrogènes. Le tissu adipeux, riche en aromatisation qui convertit les androgènes en œstrogènes, augmente les taux circulants d'œstrogènes, même chez les femmes ménopausées qui, en l'absence de traitement hormonal de la ménopause, ont normalement des taux faibles d'œstrogènes. Or, les cellules de la glande mammaire, riches en récepteurs aux œstrogènes, 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 œstrogènes 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'œstrogènes 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 œstrogènes chez la femme après la ménopause due à l'activité aromatisation du tissu gras sous-cutané est étroitement associée au risque de cancer endométrial, car les cellules de l'endomètre expriment les récepteurs aux œstrogènes, 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 α , 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 œstrogènes, 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).

Cancers hématopoïétiques

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.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

CONCLUSION

TABEAU DE SYNTHÈSE : SURPOIDS/OBÉSITÉ 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 _{OBS} : ↗ 1 MA _{OBS} : ↗	↗ Convaincant
Pancréas	↗ Convaincant (2012)	1 MA _{PRO, ICL} : ↗	↗ Convaincant
Colorectal, côlon, rectum	↗ Convaincant (2011)	1 MA _{PRO} : ↗	↗ Convaincant
Sein après la ménopause Sein avant la ménopause	↗ Convaincant (2010) ↘ Probable (2010)	1 MA _{OBS} : ↗ 1 MA _{PRO} : NS 1 MA _{OBS} : ↘	↗ Convaincant ↘ Probable
Endomètre	↗ Convaincant (2013)	Pas de nouvelles études	↗ Convaincant
Rein	↗ Convaincant (2007)	1 MA _{OBS} Homme : ↗ 1 MA _{OBS} Femme : ↗	↗ Convaincant
Vésicule biliaire	↗ Probable (2007)	Pas de nouvelles études	↗ Probable
Ovaire	↗ Probable (2014)	Pas de nouvelles études	↗ Probable
Foie	↗ Suggéré (2007)	3 MA _{PRO} : ↗	↗ Probable
Prostate	Non concluant (2007)	1 MA _{PRO} : ↗ (stade avancé) et ↘ (localisé)	↗ Probable pour stade avancé et Non concluant pour stade localisé
Estomac	Non concluant (2007)	2 MA _{PRO} : - site proximal (cardia) : ↗ - site distal (non-cardia) : NS 1 MA _{OBS} : ↗ (cardia)	↗ Suggéré pour site proximal (cardia) et Non concluant pour site distal
Lignées hématopoïétiques : Lymphome non hodgkinien Lymphome hodgkinien Leucémie Myélome multiple	Pas de niveau de preuve Pas de niveau de preuve Pas de niveau de preuve Pas de niveau de preuve	1 MA _{CT} : NS ; 1 MA _{PRO} : ↗ 1 MA _{PRO} : ↗ 2 MA _{PRO} : ↗ 1 MA _{PRO} : ↗	↗ Probable ↗ Probable ↗ Probable ↗ Probable
Thyroïde	Pas de niveau de preuve	1 MA _{PRO} : ↗	↗ Suggéré
Testicule	Pas de niveau de preuve	1 MA _{OBS} : NS	Non concluant
Peau (mélanome)	Non concluant (2007)	1 MA _{CT} : NS 1 MA _{OBS} : - Homme : ↗ - Femme : NS	Non concluant
Poumon	↘ Suggéré (2007)	1 MA _{PRO} : ↘	Non concluant
Bouche, pharynx, larynx	Non concluant (2007)	1 MA _{CT} : ↘	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 ; NS : non significatif ; ICL : Imperial College London

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 sur-

charge 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.

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 anglosaxonnes, 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 rouges¹¹ 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.

11. 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.

Données épidémiologiques

Seize nouvelles méta-analyses ont été identifiées concernant neuf localisations. Douze portent sur les viandes rouges et charcuteries, trois étudient les viandes rouges seules et une les charcuteries seules.

VIANDES ROUGES, CHARCUTERIES 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 ».

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

VIANDES ROUGES, CHARCUTERIES 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, CHARCUTERIES 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, CHARCUTERIES 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'œsophage.
- 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'œsophage (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'œsophage 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'œsophage.
- 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'œsophage et la consommation de viandes rouges et de charcuteries est « non concluant ».

CHARCUTERIES 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 % ($I^2=71\%$) 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.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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, CHARCUTERIES 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.

Nota Bene

En 2014, postérieurement au travail du groupe, 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, $I^2=28,9\%$) et la consommation de viandes rouges considérées séparément (10 études prospectives, $I^2=55,8\%$).

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, CHARCUTERIES 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, CHARCUTERIES 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, CHARCUTERIES 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.

tant 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, CHARCUTERIES ET AUTRES LOCALISATIONS DE CANCER : ENDOMÈTRE ET 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).

Mécanismes

Les mécanismes expliquant pourquoi la consommation de viandes rouges et/ou de charcuteries sont associées 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

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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.

CONCLUSION

TABLEAU DE SYNTHÈSE : VIANDES ROUGES 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 _{PRO} , ICL : ↗ 1 MA _{PRO} : ↗	↗ convaincant
Pancréas	↗ suggéré (2012)	1 MA _{PRO} : ↗ (Homme) 1 MA _{PRO} : NS	↗ suggéré
Poumon	↗ suggéré (2007)	1 MA _{PRO} : ↗	↗ suggéré
Œsophage	↗ suggéré (2007)	1 MA _{PRO} : NS 1 MA _{OBS} : ↗ (adénocarcinome) 1 MA _{PRO} : ↗	Non concluant
Prostate	Pas de niveau de preuve	1 MA _{PRO} : NS	Non concluant
Vessie	Pas de niveau de preuve	1 MA _{OBS} : ↗	↗ suggéré
Sein	Pas de niveau de preuve	1 MA _{PRO} : ↗ ↗ après la ménopause NS avant la ménopause 1 MA _{PRO} : ↗ avant la ménopause	↗ suggéré
Rein	Pas de niveau de preuve	1 MA _{CT} : ↗ 1 AP _{PRO} : NS 1 MA _{PRO} : NS	Non concluant
Endomètre	Non concluant (2013)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Ovaire	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); CT : études cas-témoins; NS : non significatif; ICL : Imperial College London

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.

TABEAU DE SYNTHÈSE : CHARCUTERIES 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 _{PRO, ICL} : ↗	↗ convaincant
Pancréas	↗ suggéré (2012)	1 MA _{PRO} : ↗	↗ suggéré
Poumon	↗ suggéré (2007)	1 MA _{OBS} : NS	Non concluant
Œsophage	↗ suggéré (2007)	2 MA _{OBS} : ↗ 1 MA _{PRO} : NS	Non concluant
Estomac	↗ suggéré (2007)	1 MA _{PRO} : ↗	↗ suggéré
Prostate	↗ suggéré (2007)	1 MA _{PRO} : ↗ (à la limite de la significativité)	Non concluant
Vessie	Pas de niveau de preuve	1 MA _{OBS} : ↗ (à la limite de la significativité)	Non concluant
Sein	Pas de niveau de preuve	1 MA _{PRO} : NS	Non concluant
Rein	Pas de niveau de preuve	1 MA _{CT} : ↗ 1 AP _{PRO} : NS 1 MA _{PRO} : ↗	Non concluant
Endomètre	Non concluant (2013)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Ovaire	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); CT : études cas-témoins; NS : non significatif; ICL : Imperial College London

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.

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).

Données épidémiologiques

Une nouvelle méta-analyse a été identifiée. Elle concerne spécifiquement le lien entre consommation de sel, d'aliments salés et le risque de cancer de l'estomac.

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 ».

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 prénéoplasiques (Fox, 1999).

CONCLUSION

TABLEAU DE SYNTHÈSE : SEL ET CANCER

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 _{PRO} : ↗	↗ 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 ».

COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES À BASE DE BÊTACAROTÈNE

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

Attention : En France, la distinction est faite d'un point de vue réglementaire entre les compléments alimentaires à base de bêtacarotène (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 bêtacarotène 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 administrées aux participants (cf. discussion sur les doses de bêtacarotène à la fin de ce chapitre).

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 bêtacarotène. 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 bêtacarotène.

Données épidémiologiques

Douze nouvelles méta-analyses ont été identifiées. Elles concernent au total 13 localisations de cancer différentes. Par ailleurs, six nouveaux essais d'intervention ont été identifiés, fournissant également des informations pour 13 localisations de cancer différentes.

COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES À BASE DE BÊTACAROTÈNE ET RISQUE DE CANCER DU POUMON

Les conclusions du WCRF/AICR

Les résultats concernant la consommation de compléments alimentaires à base de bêtacarotène 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 bêtacarotène 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 cancérrogènes 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 bêtacarotène 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 (≥ 20 mg/jour) chez les fumeurs et les sujets exposés à l'amiante.

COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES À BASE DE BÊTACAROTÈNE 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 BÊTACAROTÈNE 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/AICR 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.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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 BÊTACAROTÈNE 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 (≥ 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.

Nota Bene

En 2014, postérieurement au travail du groupe, 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 BÊTACAROTÈNE 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 (Hercberg, 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 BÊTACAROTÈNE 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 BÊTACAROTÈNE 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 spécifi-

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

quement 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 BÊTACAROTÈNE 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 BÊTACAROTÈNE 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 BÊTACAROTÈNE 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'œsophage (niveau de preuve « non concluant »).

COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES À BASE DE BÊTACAROTÈNE 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 bêta-carotène 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 PHARYNX/DU LARYNX

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 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 bêta-carotène 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 bêta-carotène 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 BÊTACAROTÈNE 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.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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 BÊTACAROTÈNE 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 BÊTACAROTÈNE ET RISQUE DE CANCERS (REGROUPEMENT DE LOCALISATIONS)

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.

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 xénobiotiques, 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.

CONCLUSION

TABLEAU DE SYNTHÈSE : COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES À BASE DE BÊTACAROTÈNE 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 _{EI} : ↗ et 2 MA _{EI} : NS [population générale] 3 MA _{EI} : ↗ [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 _{EI} : NS 1 MA _{EI} (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 _{PRO, ICL} : NS 1 MA _{EI} : NS	Non concluant
Prostate	↘ improbable (2007) ↗ Non concluant (2007)	3 MA (2 MA _{EI} et 1 MA _{EI} + OBS) : 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 _{EI} : 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 bêtacarotène et autres antioxydants] + Étude postsupplémentation : NS	Non concluant
Pancréas	Pas de niveau de preuve (2012)	2 MA _{EI} : NS 1 EI : NS	Non concluant
Côlon-rectum	Non concluant (2007)	4 MA _{EI} : NS 1 EI : NS [femmes à risque cardiovasculaire élevé]	Non concluant
Vessie	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA _{EI} : 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 _{EI} : 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 _{CT} : 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

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 bêtacarotène 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, œsophage, 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 bêtacarotène et risque de ces différents cancers.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

Nota Bene

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) 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 ? (question de la fenêtre d'exposition).

RÉSULTATS

FACTEURS DIMINUANT LE RISQUE DE CANCERS

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 (≥ 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).

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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.

Données épidémiologiques

Huit nouvelles méta-analyses ont été identifiées. Elles concernent au total huit localisations de cancer différentes: cavité orale/pharynx/larynx, côlon, lymphome, poumon, prostate, rein, sein et thyroïde.

La plupart des études rapportées dans ce chapitre ont fait une évaluation énergétique de l'AP. Ainsi, les méta-analyses dose-réponse, qui ont principalement servi dans l'évaluation des niveaux de preuve, ont utilisé des incréments d'énergie tels que +5 MET.h/jour, +20 MET/jour et +5 ou +7 ou +10 ou +20 MET.h/semaine.

D'autres méta-analyses dose-réponse, qui ne sont pas fondées sur une évaluation énergétique de l'AP, ont utilisé des incréments de durée (+30 min/jour, +1 h/jour) ou de fréquence (+1 fois/semaine). Enfin, des méta-analyses ont comparé des groupes ayant le niveau le plus élevé ou un niveau modéré d'AP à des groupes ayant le niveau le plus faible au sein des populations d'étude.

ACTIVITÉ PHYSIQUE ET RISQUE DE CANCER COLORECTAL

Suite au rapport WCRF/AICR de 2007, la méta-analyse du CUP côlon-rectum de 2011 a identifié 15 nouvelles études de cohorte concernant l'AP de différents types (totale, de loisirs et/ou professionnelle). Du fait qu'il existe suffisamment de données disponibles concernant l'AP et le risque des cancers du côlon et du rectum et que les résultats conduisent à des conclusions différentes, les résultats des deux localisations côlon et rectum sont présentés séparément et les résultats du cancer colorectal ne sont pas présentés.

■ 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

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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 conséquente 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, SÉDENTARITÉ 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

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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.

Nota Bene

En 2014, postérieurement au travail du groupe, 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 PHARYNX ET DU LARYNX

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 associée 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 stratifi-

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

cation 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 AP et le risque de cancer du pancréas est « non concluant ».

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 cancérigènes 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 procancéreuses et augmenterait les voies de signalisation anticancéreuses (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).

CONCLUSION

TABLEAU DE SYNTHÈSE : ACTIVITÉ PHYSIQUE, SÉDENTARITÉ 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
ACTIVITÉ PHYSIQUE			
Côlon	↘ Convaincant (2011)	1 MA _{PRO} : ↘	↘ Convaincant
Rectum	Non concluant (2011)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Sein avant la ménopause	↘ Suggéré (2010)	1 MA _{PRO} : ↘	↘ Probable
Sein après la ménopause	↘ Probable (2010)	1 MA _{PRO} : ↘	↘ Probable
Endomètre	↘ Probable (2013)	Pas de nouvelles études	↘ Probable
Poumon	↘ Suggéré (2007)	1 MA _{PRO} : ↘	↘ Probable
Prostate	Non concluant (2007)	1 MA _{PRO} : ↘ [biais dans l'évaluation de l'AP totale]	Non concluant
Ovaire	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

TABEAU DE SYNTHÈSE : ACTIVITÉ PHYSIQUE, SÉDENTARITÉ ET CANCERS (SUITE)

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
ACTIVITÉ PHYSIQUE			
Rein	Non concluant (2007)	1 MA _{PRO} : ↘ [biais dans l'évaluation de l'AP totale]	Non concluant
Cavité orale, pharynx, larynx	Pas de niveau de preuve	1 AP _{CT} : ↘	Non concluant
Thyroïde	Pas de niveau de preuve	1 MA _{PRO} : ↗ [biais dans l'évaluation de l'AP totale]	Non concluant
Lymphome	Pas de niveau de preuve	1 MA _{PRO} : NS	Non concluant
Pancréas	Non concluant (2012)	Pas de nouvelles études	Non concluant
SÉDENTARITÉ			
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

ACTIVITÉ PHYSIQUE

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.

SÉDENTARITÉ

La sédentarité a été évaluée uniquement vis-à-vis du risque de cancer de l'endomètre et les résultats montrent une augmentation du risque de cancer de l'endomètre associée à la sédentarité, avec un niveau de preuve « suggéré ».

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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.

Nota bene

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 crucifères¹², légumes alliacés¹³). 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).

Données épidémiologiques

Dix-neuf nouvelles méta-analyses ont été identifiées. Elles concernent au total 10 localisations de cancer différentes. Huit méta-analyses portent principalement sur les fruits et légumes seuls ou combinés et les autres étudient plus spécifiquement certaines catégories de légumes : légumes crucifères (7), tomate (2), légumes alliacés (1).

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 ».

12. Exemples : choux, brocolis, choux de Bruxelles, choux-fleurs, radis et navets.

13. Exemples : poireaux, oignons, échalotes, ail, ciboulette

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/journaux (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).

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

Cas particulier des légumes alliés

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 alliés, 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 alliés 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 alliés 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 alliés 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 alliés 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 alliés 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 POU MON

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 (Soerj-

mataram, 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 ».

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

FRUITS ET LÉGUMES ET RISQUE DE CANCER DU CÔLON-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/AIRC 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 ER- 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 ER+ est « non concluant ». Elles indiquent que la consommation de légumes crucifères diminue le risque de cancer du sein avec un niveau de preuve « suggéré ».

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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/m² 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 (≥ 600 g comparé à < 200 g) ou en fruits seuls (≥ 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.

Nota Bene

En 2014, postérieurement au travail du groupe, 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) ($I^2=0\%$) et une absence d'association significative pour les fruits seuls (16 études prospectives, $I^2=0\%$).

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).

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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.

Nota Bene

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 ($I^2=10\%$).

Nota Bene

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 AUTRES LOCALISATIONS DE CANCERS : COL DE L'UTÉRUS, ENDOMÈTRE ET 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.

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 alliées). 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 ER- pourrait s'expliquer par des mécanismes indépendants des œstrogènes, tels que la réduction de l'expression de facteurs fortement exprimés dans les cellules mammaires ER- 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 ER-, et non de cancer du sein ER+ (Eliassen, 2012).

CONCLUSION

TABEAU DE SYNTHÈSE : 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 _{OBS} : ↘	↘ Probable
	Légumes	↘ Probable (2007)	1 MA _{OBS} : ↘	↘ Probable
Œsophage	Fruits	↘ Probable (2007)	2 MA _{OBS} : ↘	↘ Probable
	Légumes	↘ Probable (2007)	2 MA _{OBS} : ↘	↘ Probable
Estomac	Fruits	↘ Probable (2007)	1 MA _{OBS} : ↘	↘ Probable
	Légumes	↘ Probable (2007)	2 MA _{OBS} : ↘	↘ Probable
	Légumes alliés	↘ Probable (2007)	1 MA _{OBS} : ↘	↘ Probable
	Légumes crucifères	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA _{PRO} : NS	Non concluant
	Tomate	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA _{OBS} : ↘	Non concluant
Nasopharynx	Fruits	↘ Suggéré (2007)	Pas de nouvelles études	↘ Suggéré
	Légumes	↘ Suggéré (2007)	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; ICL, Imperial College London; ER : récepteur aux œstrogènes

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

TABEAU DE SYNTHÈSE : FRUITS, LÉGUMES ET CANCERS (SUITE)

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
Poumon	Fruits	↘ Probable (2007)	1 MA _{OBS} : ↘	↘ Probable
	Légumes	↘ Suggéré (2007)	1 MA _{OBS} : ↘ (à la limite de la significativité)	↘ Suggéré
	Légumes crucifères	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA _{PRO} : ↘ (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 _{PRO} : ↘ (à la limite de la significativité)	↘ Suggéré
Sein	Fruits	Non concluant (2010)	1 MA _{PRO, ICL} : ↘ 1 AP _{PRO} : Pas d'association	Non concluant
	Légumes	Non concluant (2010)	1 MA _{PRO, ICL} : NS 1 AP _{PRO} : ↘ (ER-) et NS (ER+)	Non concluant (global et ER+) ↘ Probable (ER-)
	Légumes crucifères	Pas de niveau de preuve (2010)	1 MA _{PRO} : ↘	↘ Suggéré
Pancréas	Fruits	Non concluant (2012)	1 AP _{PRO} : pas d'association	Non concluant
	Légumes	Non concluant (2012)	1 AP _{PRO} : pas d'association	Non concluant
Rein	Fruits	Non concluant (2007)	1 AP _{PRO} : ↘ (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 _{PRO} : pas d'association	Non concluant
	Légumes crucifères	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA _{PRO} : 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 _{PRO} : NS	Non concluant
	Légumes crucifères	Pas de niveau de preuve (2007)	1 MA _{PRO} : 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 _{PRO} : 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

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'oesophage, 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.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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).

Données épidémiologiques

Quatre nouvelles méta-analyses ont été identifiées. Elles concernent au total quatre localisations de cancer différentes : côlon-rectum, sein, œsophage et estomac.

FIBRES ET RISQUE DE CANCER DU CÔLON-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/AIRC, 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/AIRC, 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 consom-

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

mation 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/AICR, 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 AUTRES LOCALISATIONS DE CANCER

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 œuvre 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).

Nota Bene

En 2014, postérieurement au travail du groupe, 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.

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 œstrogènes 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 β -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 mécanistiques 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).

CONCLUSION

TABLEAU DE SYNTHÈSE : 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 _{PRO, ICL} : ↘	↘ Probable
Œsophage	↘ Suggéré (2007)	MA _{CT} : ↘	↘ Suggéré
Endomètre	Non concluant (2013)	Pas de nouvelles études	Non concluant
Estomac	Non concluant (2007)	MA _{OBS} : ↘	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

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.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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).

Données épidémiologiques

Dans ce chapitre, sont distingués autant que possible, les produits laitiers totaux (tout type y compris le lait), les produits laitiers hors lait, le lait considéré séparément et les autres produits laitiers considérés séparément (essentiellement le fromage) quand les données sont suffisamment détaillées.

Sept nouvelles méta-analyses ont été identifiées. Elles concernent au total cinq localisations de cancer différentes: côlon-rectum, prostate (2), vessie (2), sein et rein.

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 ($p=0,04$).

Nota Bene

En 2014, postérieurement au travail du groupe, 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 ($I^2=44$ %). 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

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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 AUTRES LOCALISATIONS DE CANCER

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 ».

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 (EBCCollGroup, 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, TNFα...) (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 riches 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).

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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'œstrogènes, 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'œstrogènes (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).

CONCLUSION

TABEAU DE SYNTHÈSE : 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 _{PRO, ICL} : ↘	Produits laitiers totaux : ↘ Probable
	Lait : ↘ Probable (2011)	Lait : 1 MA _{PRO, ICL} : ↘	Lait : ↘ Probable
	Fromage : ↗ Suggéré (2011)	Fromage : 1 MA _{PRO, ICL} : NS	Fromage : non concluant
Prostate	Produits laitiers totaux : ↗ Suggéré (2007)	2 MA _{PRO} ↗ (dont 1 NS si ajustement sur Ca)	Produits laitiers : ↗ Suggéré
	Lait : pas de niveau de preuve	1 MA _{PRO} ↗ (à la limite de la significativité) et 1 MA _{PRO} : NS	Lait : non concluant
Vessie	Produits laitiers totaux : pas de niveau de preuve	Produits laitiers totaux : 1 MA _{PRO} NS	Produits laitiers totaux : Non concluant
	Lait : ↘ Suggéré (2007)	Lait : 1 MA _{PRO} : NS et 1 MA _{PRO} : ↘ (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 _{PRO} : ↘	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 _{PRO} : 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

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.

ALLAITEMENT

Exposition en France

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 (Salanave, 2012). 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 (Salanave, 2014).

Les taux d'allaitement des mères sont plus élevés 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 (Salanave, 2012).

Données épidémiologiques

Trois nouvelles méta-analyses ont été identifiées. Elles concernent au total trois localisations de cancer différentes : sein, ovaire et œsophage.

ALLAITEMENT ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

Les conclusions du WCRF/AICR

Les résultats concernant l'allaitement issus des méta-analyses dose-réponse réalisées dans le cadre du rapport WCRF/AICR 2007 sont en faveur d'une diminution du risque de cancer du sein. Dans ce rapport de 2007, pour chaque augmentation de cinq mois de la durée d'allaitement au cours de la vie, la méta-analyse réalisée à partir de quatre études prospectives montre une diminution du risque de cancer du sein de 2 % à la limite de la significativité et celle réalisée à partir de 37 études cas-témoins une diminution significative du risque de cancer du sein de 2 % (WCRF/AICR, 2007). Dans le rapport du CUP WCRF/AICR (2010), trois nouvelles études de cohorte ont été identifiées. Les résultats de deux d'entre elles sont en faveur d'une diminution de risque. Le niveau de preuve global a été jugé « convaincant » par le WCRF/AICR, qui a donc conclu à une diminution de risque de cancer du sein associée à la durée totale de l'allaitement au cours de la vie (WCRF/AICR, 2010).

Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Une méta-analyse incluant 69 études d'observation a été publiée postérieurement à ce rapport (Anothaisintawee, 2013). Cette méta-analyse montre une diminution significative de 11 % du risque de cancer du sein chez les femmes ayant déjà allaité comparées à celles n'ayant jamais allaité.

CONCLUSION

Ces résultats permettent de conclure avec un niveau de preuve « convaincant » à une diminution de risque de cancer du sein associée à l'allaitement.

ALLAITEMENT ET RISQUE DE CANCER DE L'OVAIRE

Les conclusions du WCRF/AICR

La méta-analyse réalisée à partir de trois études de cohorte dans le cadre du rapport CUP WCRF/AICR 2014 (817 cas) montre une diminution non significative du risque de cancer de l'ovaire de 10 % chez les femmes ayant allaité comparé aux femmes n'ayant jamais allaité. Le niveau de preuve de l'association entre allaitement et risque de cancer de l'ovaire a été qualifié de « suggéré » (WCRF/AICR, 2014a).

Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Une méta-analyse incluant trois cohortes et 22 études cas-témoins a été réalisée depuis la publication du rapport CUP WCRF/AICR 2014 (Luan, 2013). La méta-analyse dose-réponse conduite sur les trois études de cohorte montre une diminution significative du risque de cancer de l'ovaire de 5 % pour chaque augmentation de la durée de l'allaitement de cinq mois au total au cours de la vie.

CONCLUSION

Compte tenu du faible nombre d'études prospectives disponibles et du manque de mécanismes plausibles à ce jour, ces résultats permettent de conclure avec un niveau de preuve « suggéré » à une diminution de risque de cancer de l'ovaire associée à l'allaitement.

ALLAITEMENT ET RISQUE D'ADÉNOCARCINOMES DE LA JONCTION ŒSOGASTRIQUE

Les conclusions du WCRF/AICR

Aucune méta-analyse n'a été réalisée dans le cadre du rapport du WCRF/AICR 2007. Aucune conclusion sur le niveau de preuve n'est donc rapportée dans le rapport associé.

Les principales données publiées postérieurement au WCRF/AICR

Une analyse poolée de trois études cas-témoins incluant un total de 102 cas a été publiée sur le lien entre allaitement et risque

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

d'adénocarcinomes œsogastriques (Cronin-Fenton, 2010) depuis le rapport du WCRF/AICR 2007. Cette analyse poolée montre une diminution significative du risque d'adénocarcinomes œsophagiens ou de la jonction œsogastrique de 78 % et de 58 % respectivement, chez les femmes ayant allaité au moins 12 mois par rapport à celles qui n'ont jamais allaité au cours de leur vie.

CONCLUSION

Ces résultats, basés sur un très faible nombre de cas et des études non prospectives, ne permettent pas de conclure quant à l'association entre allaitement et risque d'adénocarcinomes de la jonction œsogastrique (niveau de preuve « non concluant »).

Mécanismes d'action

Un mécanisme semble être impliqué dans la diminution de risque de cancer du sein et de l'ovaire associée à l'allaitement : la diminution des taux sanguins d'hormones sexuelles (œstrogènes, androgènes) pendant la période d'aménorrhée. Certains mécanismes sont plus spécifiques au cancer du sein : élimination des cellules potentiellement porteuses de lésions de l'ADN via l'exfoliation importante du tissu mammaire au cours de la lactation et la mort cellulaire massive à la fin de l'allaitement du fait de l'involution de la glande mammaire (WCRF/AICR, 2014a; WCRF/AICR, 2007).

CONCLUSION

TABLEAU DE SYNTHÈSE : ALLAITEMENT 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
Sein	↘ Convaincant (2010)	1 MA _{OBS} : ↘	↘ Convaincant
Ovaire	↘ Suggéré (2014)	1 MA _{PRO} : ↘	↘ Suggéré
Adénocarcinomes œsogastriques	Pas de niveau de preuve	1 AP _{OBS} : ↘	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)

Les résultats des méta-analyses montrent une diminution du risque de cancer du sein et de l'ovaire associée à l'allaitement respectivement avec un niveau de preuve « convaincant » et « suggéré ». Les résultats de l'analyse poolée posté-

rieure au rapport WCRF/AICR (2007) ne permettent pas de conclure quant à la relation entre allaitement et risque d'adénocarcinomes œso-gastriques (niveau de preuve « non concluant »).

DONNÉES COMPLÉMENTAIRES

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'approche :

- les méthodes a posteriori déterminent les profils alimentaires de la population étudiée à partir de leur recueil alimentaire (questionnaire, 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. La requête bibliographique est présentée en annexe IV (www.e-cancer.fr). 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 » (tableau 1 de l'annexe IV, www.e-cancer.fr), 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 (tableau 2 de l'annexe IV, www.e-cancer.fr). 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.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

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 a 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.

FRACTIONS ATTRIBUABLES

Une fois l'association entre le risque de cancer et le facteur nutritionnel mesurée, l'impact de ce facteur sur la survenue du cancer au niveau d'une population reste à établir. La mesure d'impact la plus utilisée est la part ou la fraction attribuable qui est la proportion de cas attribuable à une exposition sur l'ensemble des cas survenant dans la population. Pour un cancer donné, la part attribuable dépendra de la force de l'association entre le risque de cancer et le facteur de risque nutritionnel, et de la prévalence de l'exposition au facteur de risque nutritionnel. 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. La part attribuable est spécifique d'une population donnée, et n'est en général pas transposable d'une population à une autre car la prévalence d'une exposition peut fortement varier entre ces populations.

Une revue de la littérature a été effectuée, indépendamment de celle faite pour l'actualisation des niveaux de preuve, pour identifier les études ayant estimé la part attribuable des facteurs nutritionnels sur l'incidence ou la mortalité des cancers. La recherche bibliographique et les critères d'inclusion des études sont présentés en annexe V (www.e-cancer.fr). Sur 348 résumés identifiés dans Pubmed, 31 articles ont été analysés dans ce chapitre. De plus un document publié sur internet¹⁴, correspondant à l'actualisation du rapport de santé publique du WCRF/AICR de 2009, a été analysé.

14. Estimation pour les facteurs nutritionnels de la part des cancers évitables au Royaume-Uni, aux États-Unis, au Brésil et en Chine: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/preventability-estimates>

Les études identifiées utilisent deux types d'approche :

- l'estimation, pour une année donnée, de la part des cancers attribuable à un facteur donné,
- la modélisation de la part des cancers évitable pour un niveau d'exposition donné au facteur considéré.

Les données de parts de cancers attribuables retrouvées dans la littérature sont présentées par facteur nutritionnel, en fonction de l'incidence et de la mortalité. Les données concernant la France étant peu nombreuses, celles d'autres pays sont également présentées. L'ensemble des données par facteur nutritionnel est présenté dans les tableaux de l'annexe VI (www.e-cancer.fr) et seules les principales données sont résumées ci-dessous.

Les parts de cancers attribuables présentées sont des estimations et peuvent varier d'une étude à une autre. En effet, les méthodologies des études peuvent différer par les risques relatifs (RR) considérés, les localisations cancéreuses prises en compte, les niveaux de référence considérés pour l'exposition (ex : niveau de référence pouvant être la non-consommation d'alcool ou moins de deux verres/jour), les valeurs d'exposition utilisées et l'année choisie pour l'incidence des cancers et l'exposition. 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.

CANCERS ATTRIBUABLES À L'ALCOOL

■ PART DES CANCERS ATTRIBUABLES À L'ALCOOL

Estimations pour la France

En 2000 en France, il a été estimé que le nombre de cancers attribuables à l'alcool était de 17 398 cancers chez l'homme, soit 10,8 % de l'incidence totale des cancers et de 5 272 chez la femme, soit 4,5 % de l'incidence totale (IARC, 2007). Chez l'homme, 65,2 % des cancers des VADS (bouche, pharynx, larynx et œsophage), 31,8 % des cancers du foie et 11,2 % des cancers du côlon-rectum sont attribuables à l'alcool. Chez la femme, 22 % des cancers des VADS, 9,4 % des cancers du sein, 8,4 % des cancers du foie et 2,7 % des cancers du côlon-rectum sont attribuables à l'alcool.

Parmi les cancers attribuables à l'alcool, chez les hommes 78,3 % sont des cancers des VADS et chez les femmes, 70 % sont des cancers du sein.

Estimations pour d'autres pays

Au Royaume-Uni, une étude montre que l'alcool est responsable de 4 % (4,6 % chez l'homme et 3,6 % chez la femme) de l'ensemble des cas de cancer diagnostiqués en 2010 (Parkin, 2011a).

En Irlande, sur la période 2001-2010, 4,7 % et 4,2 % des cancers chez l'homme et la femme respectivement sont attribuables à l'alcool (Laffoy, 2013).

Au niveau mondial en 2002, 389 100 cas de cancer sont attribuables à l'alcool représentant 3,6 % de la totalité des cancers (5,2 % chez l'homme et 1,7 % chez la femme). Dans cette étude, la France est regroupée parmi les pays de l'Europe de l'Ouest où environ 7 % des cas de cancer sont attribués à l'alcool chez l'homme et 3,5 % chez la femme (Boffetta, 2006b). Cette étude montre, comme la majorité des autres études, que plus de 60 % des cancers attribuables à l'alcool chez l'homme sont des cancers des VADS et chez la femme des cancers du sein.

■ DÉCÈS PAR CANCER ATTRIBUABLES À L'ALCOOL

Estimations pour la France

En France, la consommation de boissons alcoolisées est la deuxième cause évitable de mortalité par cancer après le tabac. Une étude publiée en mai 2013 a estimé qu'en 2009, la consommation d'alcool est responsable de plus de 15 000 décès par cancer, soit 9,5 % de la mortalité par cancer : 12 % des décès par cancer sont attribuables à l'alcool chez l'homme et 6 % chez la femme (Guerin, 2013).

Une étude plus ancienne trouve des risques attribuables à l'alcool pour les décès par cancer, de 9 % chez l'homme et 3 % chez la femme pour l'année 2000 (IARC, 2007) avec un nombre total de 9 900 décès par cancer attribuables à l'alcool.

Estimations pour d'autres pays

En Irlande, sur la période de 2001 à 2010, 6,7 % des décès par cancer chez l'homme et 4,6 % chez la femme sont attribuables à l'alcool (Laffoy, 2013).

Aux Etats-Unis, ce risque de décès par cancer attribuable à l'alcool a été estimé en 2009, entre 3,2 à 3,7 % (Nelson, 2013). Dans cette étude, environ 30 % des décès par cancer attribuables à l'alcool sont liés à une consommation de moins de 20 g d'alcool par jour (moins de deux verres quotidiens).

Dans l'étude de Boffetta (Boffetta, 2006b), 3,5 % des décès par cancer pour l'année 2002 sont attribuables à l'alcool dans le monde (5,1 % chez l'homme et 1,3 % chez la femme). Une autre étude estime cette part à 5 % en 2001 dans le monde (4 % pour les pays à revenus élevés) (Danaei, 2005), proche de la part estimée également dans le monde par Ott en 2004 : 9 % chez l'homme et 3 % chez la femme (Ott, 2011).

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

CANCERS ATTRIBUABLES AU SURPOIDS ET À L'OBÉSITÉ

■ PART DES CANCERS ATTRIBUABLES AU SURPOIDS ET À L'OBÉSITÉ

Estimations pour la France

En 1995, sur la base des valeurs de risque relatif estimées pour six cancers (endomètre, rein, côlon, sein après la ménopause, vésicule biliaire et prostate), il a été considéré qu'en France environ 3 % des cancers chez l'homme et 6 % chez la femme sont attribuables au surpoids et à l'obésité (Bergstrom, 2001) (risques similaires trouvés en Europe). D'après l'étude du CIRC, pour l'année 2000, sur la base de valeurs de risque pour cinq localisations de cancer (œsophage, endomètre, rein, côlon-rectum et sein après la ménopause), plus de 6000 cas de cancer sont attribués à la surcharge pondérale en France, soit une fraction de 1,4 % chez l'homme et 3,3 % chez la femme (IARC, 2007). Ces valeurs sont comparables à celles de l'étude de Renehan qui estime en 2002 cette fraction à 1,5 % chez l'homme et 2,3 % chez la femme (2,5 % et 4,1 % respectivement en Europe) (Renehan, 2010).

Estimations pour d'autres pays

Une étude menée au Royaume-Uni en 2010 a estimé la fraction des cancers attribuable au surpoids et à l'obésité à 4,1 % chez l'homme et 6,9 % chez la femme (Parkin, 2011f). Le surpoids et l'obésité constituent, dans cette étude anglaise, le deuxième facteur de risque après le tabac. Chez l'homme, 26,9 % des cancers de l'œsophage, 25 % des cancers du rein, 19,7 % des cancers de la vésicule biliaire, 13,6 % des cancers colorectaux et 12,8 % des cancers du pancréas sont attribuables au surpoids et à l'obésité. Chez la femme, 33,7 % des cancers de l'endomètre, 22,2 % des cancers du rein, 12,2 % des cancers du côlon-rectum, 11,5 % des cancers du pancréas, 11,2 % des adénocarcinomes de l'œsophage et 9 % des cancers du sein sont attribuables au surpoids et à l'obésité. Il est à noter que la prévalence de la surcharge pondérale prise en compte dans cette étude anglaise (données de 2000) est proche de la prévalence actuelle en France et conduit à penser que les risques de cancer attribuables à la surcharge pondérale de cette étude pourraient être similaires en France.

Dans une autre étude anglaise, la part des cancers attribuable au surpoids et à l'obésité est estimée, pour l'année 2007 à 5 % chez l'homme et 6 % chez la femme (Key, 2010).

Une étude américaine estime qu'en 2007, la fraction des cancers attribuable à l'obésité (surpoids non inclus) est de 5,8 % : 4,4 % chez l'homme et 7,5 % chez la femme (14 localisations de cancer prises en compte) (Polednak, 2008). En 2002, cette fraction est estimée à 3,2 % (5 localisations prises en compte) (Polednak, 2003).

Parmi les cas de cancer attribuables au surpoids et à l'obésité, la majorité sont des cancers de l'endomètre et du sein chez la femme et du côlon et du rein pour les deux sexes.

■ DÉCÈS PAR CANCER ATTRIBUABLES AU SURPOIDS ET À L'OBÉSITÉ

Estimations pour la France

Il a été estimé qu'environ 2 300 décès par cancer en France pour l'année 2000 sont attribuables au surpoids et à l'obésité, soit 1,6 % de décès par cancer dus à la surcharge pondérale (1,1 % chez l'homme et 2,3 % chez la femme) (IARC, 2007).

Estimations pour d'autres pays

Dans le monde, le surpoids et l'obésité ont été estimés en 2001 être la cause de 2 % de la mortalité par cancer (3 % dans les pays à revenus élevés) (Danaei, 2005). Cette fraction est estimée similairement dans le monde en 2004 dans l'étude de Ott (Ott, 2011) : 1 % chez l'homme et 3 % chez la femme.

CANCERS ATTRIBUABLES À L'INSUFFISANCE D'ACTIVITÉ PHYSIQUE

■ PART DES CANCERS ATTRIBUABLES À L'INSUFFISANCE D'ACTIVITÉ PHYSIQUE

Estimations pour la France

D'après l'étude du CIRC, sur la base des valeurs utilisées pour deux localisations de cancer (côlon et sein), 0,5 % des cancers chez l'homme et 4,7 % chez la femme sont attribuables à l'insuffisance d'activité physique en France en 2000 (IARC, 2007), correspondant à 7 % des cancers coliques chez l'homme et à 12,3 % des cancers coliques et 10,1 % des cancers du sein chez la femme.

Dans l'étude portant sur l'année 2009 et l'ensemble des pays du monde, dont la France, les fractions de cancer attribuables au manque d'activité physique ont été estimées pour les cancers du côlon et du sein (Lee, 2012). En France, il a été estimé que 9,6 % des cas de cancer colique chez l'homme et la femme et 9,7 % des cas de cancer du sein chez la femme sont attribuables à une activité physique insuffisante.

Estimations pour d'autres pays

Au Royaume-Uni en 2010, la fraction attribuable à l'insuffisance d'activité physique est estimée à 0,4 % des cancers chez l'homme (5,1 % des cancers du côlon) et 1,7 % chez la femme (3,4 % des cancers du sein, 3,8 % des cancers de l'endomètre et 5,5 % des cancers du côlon) (Parkin, 2011g).

■ DÉCÈS PAR CANCER ATTRIBUABLES À L'INSUFFISANCE D'ACTIVITÉ PHYSIQUE

Estimations pour la France

En France pour l'année 2000, il a été estimé qu'environ 2240 décès par cancer sont attribuables à l'insuffisance d'activité physique, soit 1,6 % des décès par cancer dus à l'inactivité physique (IARC, 2007).

Estimations pour d'autres pays

Une étude menée au niveau mondial en 2001 a estimé que 2 % des décès par cancer sont attribuables à l'insuffisance d'activité physique. Une autre étude mondiale a estimé en 2004 cette part à 2 % chez l'homme et 6 % chez la femme (Ott, 2011).

CANCERS ATTRIBUABLES À LA FAIBLE CONSOMMATION DE FRUITS ET LÉGUMES

■ PART DES CANCERS ATTRIBUABLES À LA FAIBLE CONSOMMATION DE FRUITS ET LÉGUMES

Estimations pour la France

La part des cancers attribuable à une consommation insuffisante de fruits et légumes n'a pas été estimée en France. Une étude de modélisation a estimé que la part des cancers évitables en France serait de 21 % si la population atteignait les recommandations de l'OMS de consommation de 400 g/jour de fruits et légumes, la part évitable la plus importante étant celle du cancer colorectal (4,9 %) suivi par le cancer du poumon (4,2 %) (Hoffmann, 2003).

Estimations pour d'autres pays

La fraction des cancers attribuable à la faible consommation de fruits et légumes est estimée au Royaume-Uni en 2010 à 4,7 % : 6,1 % chez l'homme et 3,4 % chez la femme (Parkin, 2011b). Dans cette étude, les fractions les plus élevées, attribuables à une insuffisance de consommation de fruits et légumes sont pour les cancers de la bouche/pharynx (56 %), de l'œsophage (46 %), du larynx (45 %) et de l'estomac (35,8 %). Bien que la part des cancers du poumon attribuable à une faible consommation de fruits soit de 9 % seulement, parmi les cas de cancer attribuables à l'insuffisance de consommation de fruits et légumes, près d'un quart sont des cancers du poumon.

■ DÉCÈS PAR CANCER ATTRIBUABLES À LA FAIBLE CONSOMMATION DE FRUITS ET LÉGUMES

Dans le monde pour l'année 2004, 7 % de décès par cancer chez l'homme et 5 % chez la femme sont attribuables à une consommation insuffisante de fruits et légumes (Ott, 2011). Cette part est estimée à 3 % pour les deux sexes dans les pays à revenus élevés pour l'année 2001 (Danaei, 2005).

CANCERS ATTRIBUABLES À LA CONSOMMATION DE VIANDES ROUGES ET CHARCUTERIES

■ PART DES CANCERS ATTRIBUABLES À LA CONSOMMATION DE VIANDES ROUGES ET CHARCUTERIES

Estimations pour la France

Il n'y a pas d'études françaises sur la part des cancers attribuable à la consommation de viandes rouges et charcuteries.

Estimations pour d'autres pays

En 2010, la fraction attribuable à la consommation de viandes rouges et charcuteries est estimée au Royaume-Uni à 3,5 % chez l'homme et 1,9 % chez la femme, avec 21 % des cancers du côlon-rectum dus à cette consommation (Parkin, 2011c).

Les parts de cancers colorectaux attribuables à la consommation de viandes rouges ont été estimées pour l'année 1995 dans 19 régions du monde (Norat, 2002). En Europe du Sud, il a été estimé que 9,7 % et 7,3 % des cas de cancers colorectaux chez l'homme et la femme respectivement sont attribuables à la consommation de viandes rouges.

CANCERS ATTRIBUABLES À LA FAIBLE CONSOMMATION DE FIBRES

■ PART DES CANCERS ATTRIBUABLES À LA FAIBLE CONSOMMATION DE FIBRES

Estimations pour la France

Il n'y a pas d'études françaises sur la part des cancers attribuable à la faible consommation de fibres.

Estimations pour d'autres pays

La part attribuable à la faible consommation de fibres est estimée au Royaume-Uni en 2010 pour l'ensemble des cancers à 1,4 % chez l'homme et 1,7 % chez la femme. Elle est de 12,2 % pour les cancers colorectaux (Parkin, 2011d).

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

CANCERS ATTRIBUABLES À LA CONSOMMATION DE SEL

■ PART DES CANCERS ATTRIBUABLES À LA CONSOMMATION DE SEL

Estimations pour la France

Il n'y a pas d'études françaises sur la part des cancers attribuable à la consommation de sel.

Estimations pour d'autres pays

En 2010, la part attribuable à la consommation de sel est estimée au Royaume-Uni pour toutes les localisations de cancer confondues à 0,9 % chez l'homme et 0,2 % chez la femme et pour les cancers de l'estomac à 24 % (Parkin, 2011e).

CANCERS ATTRIBUABLES À L'ENSEMBLE DES FACTEURS NUTRITIONNELS

D'après les estimations du WCRF/AICR, environ 1/4 de l'ensemble des cancers (1/3 des cancers les plus communs) dans les pays développés et 1/5 dans les pays en voie de développement pourraient être évités par un changement de mode de vie intégrant les recommandations nutritionnelles (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) (WCRF/AICR, 2009).

Au Royaume-Uni, la fraction des cancers attribuable à plusieurs facteurs nutritionnels a été estimée sur des données d'exposition datant de 2000-2001 et les données d'incidence de 2010. Globalement, la fraction des cancers attribuable à l'ensemble des facteurs nutritionnels (consommation de boissons alcoolisées, faible consommation de fruits et légumes, consommation de viandes rouges ou charcuteries, faible consommation de fibres, consommation de sel, surpoids et obésité et activité physique insuffisante) est estimée à près de 20 % (Parkin, 2011h).

CONCLUSION

Diverses études ont été réalisées pour sept facteurs nutritionnels et les localisations de cancers associées. Compte tenu des nombreuses limites méthodologiques de ces études (Parkin, 2011h; WCRF/AICR, 2009), ces estimations ne doivent pas être considérées comme des valeurs définitives. Elles permettent néanmoins de mettre en lumière les possibilités de prévention associées à ces facteurs considérés séparément ou dans leur ensemble.

Les données concernant les parts des décès par cancer sont

peu nombreuses, de plus elles sont moins informatives en termes de prévention que ne le sont les données sur l'incidence, car elles sont liées à la fois à l'incidence, à la précocité de la prise en charge et aux possibilités de traitements.

Lorsque l'on considère chaque facteur nutritionnel et chaque localisation de cancer, des estimations des parts des cancers attribuables sont disponibles pour la population française ou à défaut pour celle du Royaume-Uni. Ces estimations, comprises entre 2,7 et 65,2 % révèlent des différences parfois importantes selon le sexe.

Les localisations de cancer classées par ordre décroissant de parts de cancers attribuables sont les suivantes (parmi les localisations de cancers attribuables aux facteurs considérés, les localisations les plus fréquentes chez les hommes et chez les femmes sont en gras) :

- alcool (France) : **VADS** (65,2 %), foie, côlon-rectum (chez l'homme); **VADS** (22 %), **sein**, foie, côlon-rectum (chez la femme);
- surcharge pondérale (Royaume-Uni) : œsophage (26,9 %), **rein**, vésicule biliaire, **côlon-rectum**, pancréas (chez l'homme); **endométré** (33,7 %), rein, côlon-rectum, pancréas, œsophage, **sein** (chez la femme);
- viandes rouges et charcuteries (Royaume-Uni) : **côlon-rectum** (21,1 %, homme et femme ensemble);
- sel et aliments salés (Royaume-Uni) : **estomac** (24 % homme et femme ensemble);
- faible consommation de fruits et légumes (Royaume-Uni) : **bouche-pharynx** (56 %), **œsophage**, larynx, estomac, **poumon** (homme et femme ensemble);
- faible consommation de fibres (Royaume-Uni) : **côlon-rectum** (12,2 % homme et femme ensemble);
- insuffisance d'activité physique (France) : **côlon-rectum** (7 % chez l'homme et 12,3 % chez la femme).

Lorsque l'on considère la part des cancers (toutes localisations confondues), les estimations pour les facteurs nutritionnels individuels, à partir de données françaises ou du Royaume-Uni, sont comprises entre 0,5 et 10,8 % (alcool) chez l'homme et entre 0,2 et 6,9 % (surcharge pondérale) chez la femme. Ces données suggèrent que la part des cancers attribuable au cumul de ces facteurs est non négligeable. Il n'existe pas d'étude française concernant la part des cancers attribuable à l'ensemble des facteurs nutritionnels pour lesquels des niveaux de preuve convaincants ou probables avec le cancer ont été établis. Deux études concernant le Royaume-Uni compilent l'ensemble des facteurs nutritionnels et estiment que 20 à 27 % des cancers sont attribuables aux facteurs nutritionnels (Parkin, 2011h; WCRF/AICR, 2009). Dans ces études, la consommation d'alcool, la surcharge pondérale et la faible consommation de fruits et légumes sont des facteurs de risque évitables importants de cancer.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La bibliographie récente prise en compte depuis les publications du WCRF et de l'AICR, comporte 131 méta-analyses et analyses poolées concernant au total 27 localisations de cancer différentes et 6 essais d'intervention fournissant des informations pour 13 localisations.

Au total, ce sont près de 150 relations entre les facteurs nutritionnels considérés et le risque de diverses localisations de cancer qui ont été examinées par le groupe de travail. Ces relations et leurs niveaux de preuve sont synthétisés dans le tableau ci-après.

Dans la majorité des cas, ce travail d'actualisation conforte les évaluations WCRF/AICR précédentes. Pour plusieurs facteurs nutritionnels, il fournit également des informations nouvelles : d'une part, il permet d'établir des niveaux de preuve à l'égard de localisations de cancer jusqu'alors non mentionnées (cases du tableau marquées avec *; exemple : surcharge pondérale et hémopathies malignes); d'autre part, il révisé le niveau de preuve de certaines relations (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)¹⁵, 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.

Sont considérés comme facteurs protecteurs :

- l'activité physique pour les cancers du côlon et du poumon, du sein¹⁵ 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 sein¹⁵;
- les produits laitiers pour le cancer colorectal;
- l'allaitement pour le cancer du sein¹⁵.

Les niveaux de preuve établis, ainsi que les enseignements issus des études sur les profils alimentaires et sur les fractions attribuables de cancers, 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, en évitant de recourir aux compléments alimentaires, favoriser et promouvoir la pratique d'activité physique »; et plus spécifiquement chez les femmes en âge de procréer, « promouvoir l'allaitement ». Ces objectifs sont conformes aux repères du PNNS.

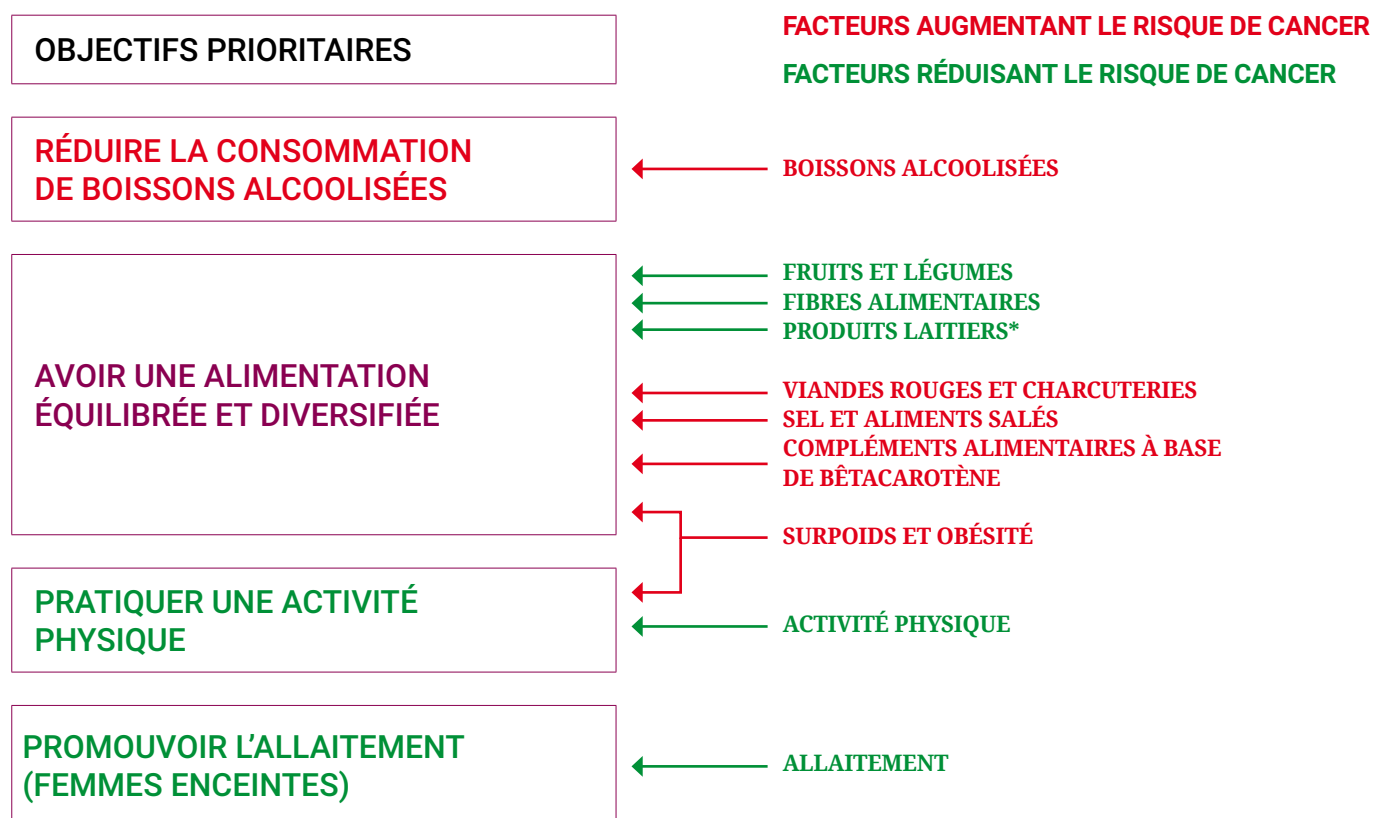
L'objectif « avoir une alimentation équilibrée et diversifiée » agrège plusieurs objectifs portant sur les facteurs alimentaires augmentant le risque de cancer (viandes rouges et charcuteries, sel et aliments salés et compléments à base de bêta-carotène) ou le réduisant (produits laitiers, fruits et 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 » dans ce rapport, que des recherches s'avèrent encore nécessaires pour consolider les connaissances vis-à-vis de ces associations.

15. Concerne le cancer du sein chez la femme

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

NUTRITION ET PRÉVENTION DES CANCERS



*Sans dépasser les repères du Programme national nutrition santé (PNNS)

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

NIVEAUX DE PREUVE DES RELATIONS ENTRE LES FACTEURS NUTRITIONNELS PRÉSENTÉS DANS CE RAPPORT ET DIFFÉRENTES LOCALISATIONS DE CANCERS

	Tumeurs solides																							Hémopathies malignes				
	Nasopharynx	Tête et cou	Bouche (cavité orale), pharynx, larynx	OEsophage	Adénocarcinomes œsogastrique	Estomac	Intestin grêle	Colón-rectum	Pancréas	Ampoule de Vater	Foie	Vésicule biliaire	Rein	Vessie	Sein (avant la ménopause)	Sein (après la ménopause)	Endomètre	Col de l'utérus	Ovaire	Prostate	Testicule	Poumon	Thyroïde	Peau	Lymphome hodgkinien	Lymphome non hodgkinien	Leucémie	Mvélome multiple
Boissons alcoolisées						*	Homme Femme			*			**										*		*	*		
Surcharge pondérale					* Proximal Distal						**								** Avancé Localisé		*	**	*		*	*	*	*
Viandes rouges				**									*	*	*				*									
Charcuteries				**									*	*	*				**		**							
Sel et aliments salés																												
Compléments alimentaire à base de bêta-carotène		*	*	*		* †			*				*	*			*	*	*			† †		*		*		
Produits laitiers								*						*	**													
Activité physique			*				Colón Rectum								**							**	*		*			
Sédentarité																												
Fruits																												
Légumes (non féculents)																												
Fibres alimentaires															**													
Allaitement					*																							

Convaincant Probable Suggéré Non concluant Non étudié Suggéré Probable Convaincant
 Augmentation du risque Diminution du risque

* signifie que le niveau de preuve est nouvellement étudié depuis le rapport WCRF/AICR 2007 ou les CUP WCRF/AICR 2010, 2011, 2012, 2013, 2014

** signifie que le niveau de preuve a été modifié depuis le rapport WCRF/AICR 2007 ou les CUP WCRF/AICR 2010, 2011, 2012, 2013, 2014

† consommation de compléments alimentaires à base bêta-carotène à fortes doses, en particulier chez les fumeurs et les personnes exposées à l'amiante

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aarestrup J, Kyro C, Christensen J, Kristensen M, Wurtz AM, Johnsen NF, et al. Whole grain, dietary fiber, and incidence of endometrial cancer in a Danish cohort study. *Nutr Cancer*. 2012;64(8):1160-8.
- Afssa. INCA2, Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2006-2007. Maisons-Alfort: Afssa. disponible sur www.anses.fr. 2009.
- Alexander DD, Cushing CA. Quantitative assessment of red meat or processed meat consumption and kidney cancer. *Cancer Detection and Prevention*. 2009;32:340-51.
- Alexander DD, Mink PJ, Cushing CA, Scurman B. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. *Nutrition Journal*. 2010a;9(50):1-17.
- Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Cushing CA. A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer. *Nutrition Research Reviews*. 2010b;23:349-65.
- Alexander DD, Weed DL, Cushing CA, Lowe KA. Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. *European Journal of Cancer Prevention*. 2011;20:293-307.
- Allen N, Key T, Appleby P, al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British journal of cancer* 2008;98(9):1574-81.
- Amadou A, Ferrari P, Muwonge R, Moskal A, Biessy C, Romieu I, et al. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2013;14:665-78.
- Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakaran J, et al. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health*. 2013 Sep;25(5):368-87.
- Askmyr M, Quach J, Purton LE. Effects of the bone marrow microenvironment on hematopoietic malignancy. *Bone*. 2011;48:115-20.
- Aune D, Chan DS, Greenwood DC, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, et al. Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012d;23(6):1394-402.
- Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2011b;343:d6617-.
- Aune D, Chan DS, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, et al. Dietary compared with blood concentrations of carotenoids and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2012b;96(2):356-73.
- Aune D, Chan DS, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, et al. Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2012c Jul;134(2):479-93.
- Aune D, Greenwood DC, Chan DSM, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*. 2012a;23:843-52.
- Aune D, Lau R, Chan DS, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol*. 2012e Jan;23(1):37-45.
- Aune D, Lau R, Chan DS, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. *Gastroenterology*. 2011a Jul;141(1):106-18.
- Bardia A, Tleyjeh IM, Cerhan JR, Sood AK, Limburg PJ, Erwin PJ, et al. Efficacy of antioxidant supplementation in reducing primary cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(1):23-34.
- Bastide NM, Pierre FHF, Corpet DE. Heme Iron from Meat and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis and a Review of the Mechanisms Involved. *Cancer Prev Res*. 2011;4(2):177-84.
- Beck F, Legleye S, Maillachon F, de Peretti G. La question du genre dans l'analyse des pratiques addictives à travers le Baromètre santé, France, 2005. *BEH: Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 2009;10-11:90-3.
- 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.
- Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2013;108(4):798-811.
- Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2001 Feb 1;91(3):421-30.
- Bertuccio P, Rosato V, Andreano A, Ferraroni M, Decarli A, Edefonti V, et al. Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013 Jun;24(6):1450-8.

- Binder-Foucard F, Rasamimanana-Cerf N, Belot A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1- Tumeurs solides. Synthèse. saint-Maurice (Fra). Disponible à partir de l'URL: <http://www.invs.sante.fr>. Institut de veille sanitaire. 2013.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *CochraneDatabaseSystRev*. 2008(3):CD004183-.
- Boccia S, Hashibe M, Galli P, De Feo E, Asakage T, Hashimoto T, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 and head and neck cancer: a meta-analysis implementing a Mendelian randomization approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jan;18(1):248-54.
- Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006a Feb;7(2):149-56.
- Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C, Zatonski W, Rehm J. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *Int J Cancer*. 2006b Aug 15;119(4):884-7.
- Boffetta P, Hazelton WD, Chen Y, Sinha R, Inoue M, Gao YT, et al. Body mass, tobacco smoking, alcohol drinking and risk of cancer of the small intestine—a pooled analysis of over 500,000 subjects in the Asia Cohort Consortium. *Ann Oncol*. 2012 Jul;23(7):1894-8.
- Boutron-Ruault MC, Kalonji E, Bordes I, Wetzler S, Margaritis I. Facteurs de croissance du lait et des produits laitiers: un impact sur le risque de cancers? *Medecine & Nutrition*. 2013;49(4):149-53.
- Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(20):1548-61.
- Brambilla D, Mancuso C, Scuderi MR, Bosco P, Cantarella G, Lempereur L, et al. The role of antioxidant supplement in immune system, neoplastic, and neurodegenerative disorders: a point of view for an assessment of the risk/benefit profile. *Nutr J*. 2008;7:29-.
- Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside JV. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010 May;91(5):1294-302.
- Bruce WR, Wolever TM, Giacca A. Mechanisms linking diet and colorectal cancer: the possible role of insulin resistance. *Nutr Cancer*. 2000;37(1):19-26.
- Buffart LM, Singh AS, van Loon EC, Vermeulen HI, Brug J, Chinapaw MJ. Physical activity and the risk of developing lung cancer among smokers: a meta-analysis. *J Sci Med Sport*. 2014 Jan;17(1):67-71.
- Caers J, Deleu S, Belaid Z, De Raeve H, Van Valckenborgh E, De Bruyne E, et al. Neighboring adipocytes participate in the bone marrow microenvironment of multiple myeloma cells. *Leukemia*. 2007;21:1580-4.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer*. 2004 Aug 2004;4:579-91.
- Campagnoli C, Abbà C, Ambroggio S, Peris C. Pregnancy, progesterone and progestins in relation to breast cancer risk. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2005;97:441-50.
- 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 (ENNS, 2006-2007). *Br J Nutr*. 2009 Sep;102(5):733-43.
- Castillo JJ, Reagan JL, Ingham RR, Furman M, Dalia S, Merhi B, et al. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Leukemia Research*. 2012 Jul 2012;36:868-75.
- Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Plos One*. 2011;6(6):e20456.
- Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science*. 1998 Jan 23;279(5350):563-6.
- Chao C. Associations between beer, wine, and liquor consumption and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Nov;16(11):2436-47.
- Chen J, Song Y, Zhang L. Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2012b;59(3):213-23.
- Chen J, Stampfer MJ, Hough HL, Garcia-Closas M, Willett WC, Hennekens CH, et al. A prospective study of N-acetyltransferase genotype, red meat intake, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58(15):3307-11.
- Chen Y, Liu L, Wang X, Wang J, Yan Z, Cheng J, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2013;22:1395-408.
- Chen Y, Wang X, Wang J, Yan Z, Luo J. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2012a;48:2137-45.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

- Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PloS One*. 2012 2012;7:e51446.
- Choi Y, Song S, Song Y, Lee JE. Consumption of red and processed meat and esophageal cancer risk: Meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(7):1020-9.
- Chuang SC, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control*. 2012 Jan;23(1):69-88.
- Cohen LA, Zhao Z, Zang EA, Wynn TT, Simi B, Rivenson A. Wheat bran and psyllium diets: effects on N-methylnitrosourea-induced mammary tumorigenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Jul 88(13):899-907.
- Coleman HG, Murray LJ, Hicks B, Bhat SK, Kubo A, Corley DA, et al. Dietary fiber and the risk of precancerous lesions and cancer of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2013 Jul;71(7):474-82.
- Colonna M, Mitton N, Grosclaude P. Estimation de la prévalence (partielle et totale) du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus en 2008 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. INCa, Boulogne-Billancourt. 2014.
- Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan RF, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010;14(32):1-206.
- Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013 Aug 29;500(7464):585-8.
- Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr*. 2012 Jan;3(1):21-38.
- Cronin-Fenton DP, Murray LJ, Whiteman DC, Cardwell C, Webb PM, Jordan SJ, et al. Reproductive and sex hormonal factors and oesophageal and gastric junction adenocarcinoma: a pooled analysis. *Eur J Cancer*. 2010 Jul;46(11):2067-76.
- Cross A, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res*. 2010;70(6):2406-14.
- Cui X, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Dietary fat, fiber, and carbohydrate intake in relation to risk of endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 May;20(5):978-89.
- Cust AE, Slimani N, Kaaks R, van Bakel M, Biessy C, Ferrari P, et al. Dietary carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and endometrial cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Epidemiol*. 2007 Oct 15;166(8):912-23.
- D'Elia L, Giovanni R, Ippolito R, F.P. C, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clinical Nutrition*. 2012;31:489-98.
- Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1784-93.
- Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer—a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*. 2012;23:1665-71.
- Dong JY, Zhang L, He K, Qin LQ. Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 May;127(1):23-31.
- Dorgan JF, Judd JT, Longcope C, Brown C, Schatzkin A, Clevidence BA, et al. Effects of dietary fat and fiber on plasma and urine androgens and estrogens in men: a controlled feeding study. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(6):850-5.
- DREES. L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Rapport 2011. 2011:340 p.
- Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2010;127(1):172-84.
- EHBCCollGroup, (Endogenous, Hormones, Breast, Cancer, Collaborative G, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol*. 2010 Jun;11(6):530-42.
- Eliassen AH, Hendrickson SJ, Brinton LA, Buring JE, Campos H, Dai Q, et al. Circulating carotenoids and risk of breast cancer: pooled analysis of eight prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Dec 19;104(24):1905-16.
- Erickson KL, Hubbard NE. A possible mechanism by which dietary fat can alter tumorigenesis: lipid modulation of macrophages function. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1994;364:67-81.
- Ezzedine K, Latreille J, Kesse-Guyot E, Galan P, Hercberg S, Guinot C, et al. Incidence of skin cancers during 5-year follow-up after stopping antioxidant vitamins and mineral supplementation. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3316-22.
- Fang P, Jiao S, Zhang X, Liu Z, Wang H, Gao Y, et al. Meta-analysis of ALDH2 variants and esophageal cancer in Asians. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(10):2623-7.

- Faramawi MF, Johnson E, Fry MW, Sall M, Yi Z. Consumption of different types of meat and the risk of renal cancer: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2007;18:125-33.
- Fleshner N, Bagnell PS, Klotz L, Venkateswaran V. Dietary fat and prostate cancer. *J Urol*. 2004 Feb;171(2 Pt 2):S19-24.
- Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999;59:4823-8.
- Freedman ND, Murray LJ, Kamangar F, Abnet CC, Cook MB, Nyren O, et al. Alcohol intake and risk of oesophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. *Gut*. 2011 Aug;60(8):1029-37.
- Fu Z, Shrubsole MJ, Li G, Smalley WE, Hein DW, Chen Z, et al. Using gene-environment interaction analyses to clarify the role of well-done meat and heterocyclic amine exposure in the etiology of colorectal polyps. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(5):1119-28.
- Furihata C, Ohta H, Katsuyama T. Cause and effect between concentration-dependent tissue damage and temporary cell proliferation in rat stomach mucosa by NaCl, a stomach tumor promoter. *Carcinogenesis*. 1996;1996:401-6.
- Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93:14564-8.
- Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, Tao XG, Chen L, Lam TK, et al. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):372-83.
- Gallicchio L, Matanoski G, Tao XG, Chen L, Lam TK, Boyd K, et al. Adulthood consumption of preserved and nonpreserved vegetables and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review. *Int J Cancer*. 2006 Sep 1;119(5):1125-35.
- Gaudet MM, Olshan AF, Chuang S-C, Berthiller J, Zhang Z-F, Lissowska J, et al. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *International Journal of Epidemiology*. 2010;39:1091-102.
- Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. United States 2006. p. 677-85.
- Grange D, Castetbon K, Guibert G, Vernay M, Escalon H, Delannoy A, et al. Alimentation et état nutritionnel des bénéficiaires de l'aide alimentaire - Etude ABENA 2011-2012 et évolutions depuis 2004-2005 Observatoire régional de la santé Ile de France - Institut de Veille Sanitaire - Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. 2013.
- Guerin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. 2013 Aug;23(4):588-93.
- Guo H, Zhang G, Mai R. Alcohol dehydrogenase-1B Arg47His polymorphism and upper aerodigestive tract cancer risk: a meta-analysis including 24,252 subjects. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 Feb;36(2):272-8.
- Hague A, Paraskeva C. The short-chain fatty acid butyrate induces apoptosis in colorectal tumour cell lines. *Eur J Cancer Prev*. 1995 Oct;4(5):359-64.
- Hamalainen E, Adlercreutz H, Puska P, Pietinen P. Diet and serum sex hormones in healthy men. *J Steroid Biochem*. 1984 Jan;20(1):459-64.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007 May 16;99(10):777-89.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Feb;18(2):541-50.
- Hercberg S, Kesse-Guyot E, Druetne-Pecollo N, Touvier M, Favier A, Latino-Martel P, et al. Incidence of cancers, ischemic cardiovascular diseases and mortality during 5-year follow-up after stopping antioxidant vitamins and minerals supplements: a postintervention follow-up in the SU.VI.MAX Study. *Int J Cancer*. 2010;127(8):1875-81.
- Hilakivi-Clarke L, Forsén T, Eriksson JG, Luoto R, Tuomilehto J, Osmond C, et al. Tallness and overweight during childhood have opposing effects on breast cancer risk. *British Journal of Cancer*. 2001;85:1680-4.
- Hill P, Wynder EL, Garnes H, Walker AR. Environmental factors, hormone status, and prostatic cancer. *Prev Med*. 1980 Sep;9(5):657-66.
- Hoffmann K, Boeing H, Volatier JL, Becker W. Evaluating the potential health gain of the World Health Organization's recommendation concerning vegetable and fruit consumption. *Public Health Nutr*. 2003 Dec;6(8):765-72.
- Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *International Journal of Epidemiology*. 2012;41:1706-18.
- Huang W, Han Y, Xu J, Zhu W, Li Z. Red and processed meat intake and risk of esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control*. 2013;24:193-201.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

- Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutr Cancer*. 2008;60(4):421-41.
- IARC. Consumption of alcoholic beverages. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100:373-499.
- IARC. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. IARC, Lyon, 172 p. 2007.
- Ildaphonse G, George PS, Mathew A. Obesity and kidney cancer risk in men: a meta-analysis (1992-2008). *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2009;10:279-86.
- INCa. Les cancers en France en 2013. Collection Etat des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt. 2014.
- INSERM, Kantar Health, Roche. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité (Obépi 2012). Roche, Neuilly-sur-Seine. 2012;60 p.
- Islami F, Tramacere I, Rota M, Bagnardi V, Fedirko V, Scotti L, et al. Alcohol drinking and laryngeal cancer: overall and dose-risk relation—a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2010 Nov;46(11):802-10.
- Jeon YJ, Myung SK, Lee EH, Kim Y, Chang YJ, Ju W, et al. Effects of beta-carotene supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer*. 2011;63(8):1196-207.
- Jiang L, Yang KH, Tian JH, Guan QL, Yao N, Cao N, et al. Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer*. 2010;62(6):719-27.
- Johnston KL, Thomas EL, Bell JD, Frost GS, Robertson MD. Resistant starch improves insulin sensitivity in metabolic syndrome. *DiabetMed*. 2010;27(4):391-7.
- Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, Bernstein L, Boggs DA, van den Brandt PA, et al. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Feb 6;105(3):219-36.
- Kantor ED, Lampe JW, Kratz M, White E. Lifestyle factors and inflammation: associations by body mass index. *PLoSOne*. 2013;8(7):e67833-.
- Kelemen LE, Bandera EV, Terry KL, Rossing MA, Brinton LA, Doherty JA, et al. Recent alcohol consumption and risk of incident ovarian carcinoma: a pooled analysis of 5,342 cases and 10,358 controls from the Ovarian Cancer Association Consortium. *BMC Cancer*. 2013;13:28.
- Kelley NS, Hubbard NE, Erickson KL. Conjugated linoleic acid isomers and cancer. *J Nutr*. United States 2007. p. 2599-607.
- Key TJ, Spencer EA, Reeves GK. Symposium 1: Overnutrition: consequences and solutions. Obesity and cancer risk. *Proc Nutr Soc*. 2010 Feb;69(1):86-90.
- Kitahara CM, Linet MS, Beane Freeman LE, Check DP, Church TR, Park Y, et al. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States. *Cancer Causes Control*. 2012 Oct;23(10):1615-24.
- Koushik A, Spiegelman D, Albanes D, Anderson KE, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of pancreatic cancer in a pooled analysis of 14 cohort studies. *Am J Epidemiol*. 2012 Sep 1;176(5):373-86.
- Laffoy M, McCarthy T, Mullen L, Byrne D, Martin J. Cancer incidence and mortality due to alcohol: an analysis of 10-year data. *Ir Med J*. 2013 Nov-Dec;106(10):294-7.
- Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340:825-31.
- Lamprecht SA, Lipkin M. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Dec;952:73-87.
- Langevin SM, Lin D, Matsuo K, Gao CM, Takezaki T, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Review and pooled analysis of studies on MTHFR C677T polymorphism and esophageal cancer. *Toxicol Lett*. 2009 Jan 30;184(2):73-80.
- Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *British Journal of Cancer*. 2012;106:603 – 7.
- Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2011;47:2422-30.
- Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Cancer Journal International Du Cancer*. 2008;122:1418-21.
- Laut VM. A review of the cytokine network in multiple myeloma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer*. 2003;97:2440-52.
- Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Albanes D, Bernstein L, et al. Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2007 May 16;99(10):801-10.
- Lee JE, Mannisto S, Spiegelman D, Hunter DJ, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jun;18(6):1730-9.
- Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Albanes D, Bernstein L, Van den Brandt PA, et al. Fat, Protein, and Meat Consumption and Renal Cell Cancer Risk: A Pooled Analysis of 13 Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1695 – 706.

- Lerro CC, McGlynn KA, Cook MB. A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer. *British Journal of Cancer*. 2010;103:1467-74.
- Li F, An SL, Zhou Y, Liang ZK, Jiao ZJ, Jing YM, et al. Milk and dairy consumption and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Urology*. 2011 Dec;78(6):1298-305.
- Li Q, Chuang SC, Eluf-Neto J, Menezes A, Matos E, Koifman S, et al. Vitamin or mineral supplement intake and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Cancer*. 2012;131(7):1686-99.
- Li Y, Yang H, Cao J. Association between alcohol consumption and cancers in the Chinese population—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(4):e18776.
- Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van DM, et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(1):14-23.
- Liu B, Mao Q, Cao M, Xie L. Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Urol*. 2012 Feb;19(2):134-41.
- Liu B, Mao Q, Lin Y, Zhou F, Xie L. The association of cruciferous vegetables intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *World J Urol*. 2013d Feb;31(1):127-33.
- Liu B, Mao Q, Wang X, Zhou F, Luo J, Wang C, et al. Cruciferous vegetables consumption and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2013c;65(5):668-76.
- Liu J, Wang J, Leng Y, Lv C. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2013a Jul 15;133(2):473-85.
- Liu X, Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast*. 2013b Jun;22(3):309-13.
- Liu X, Wang X, Lin S, Yuan J, Yu IT. Dietary patterns and oesophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 May 27;110(11):2785-95.
- Liu Y, Hu F, Li D, Wang F, Zhu L, Chen W, et al. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2011;60(5):1029-44.
- Liu YX, Wang B, Wan MH, Tang WF, Huang FK, Li C. Meta-analysis of the relationship between the Methylenetetrahydrofolate reductase C677T genetic polymorphism, folate intake and esophageal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(1):247-52.
- Llor X, Jacoby RF, Teng BB, Davidson NO, Sitrin MD, Brasitus TA. K-ras mutations in 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic tumors: effects of supplemental dietary calcium and vitamin D deficiency. *Cancer Res*. 1991 Aug 15;51(16):4305-9.
- Longato L, de la Monte S, Kuzushita N, Horimoto M, Rogers AB, Slagle BL, et al. Overexpression of insulin receptor substrate-1 and hepatitis Bx genes causes premalignant alterations in the liver. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;49:1935-43.
- Longcope C, Feldman HA, McKinlay JB, Araujo AB. Diet and sex hormone-binding globulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):293-6.
- Luan NN, Wu QJ, Gong TT, Vogtmann E, Wang YL, Lin B. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 2013 Oct;98(4):1020-31.
- Lubin JH, Cook MB, Pandeya N, Vaughan TL, Abnet CC, Giffen C, et al. The importance of exposure rate on odds ratios by cigarette smoking and alcohol consumption for esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in the Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Cancer Epidemiol*. 2012 Jun;36(3):306-16.
- Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Ji BT, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*. 2012 Feb;23(2):374-82.
- Luo W, Morrison H, de Groh M, Waters C, DesMeules M, Jones-McLean E, et al. The burden of adult obesity in Canada. *Chronic Dis Can*. 2007;27(4):135-44.
- Ma Y, Hebert JR, Li W, Bertone-Johnson ER, Olendzki B, Pagoto SL, et al. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition*. 2008;24(10):941-9.
- Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PloS One*. 2013 2013;8:e53916.
- Magalhaes B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2012 Jan;21(1):15-23.
- Mao Q, Lin Y, Zheng X, Qin J, Yang K, Xie L. A meta-analysis of alcohol intake and risk of bladder cancer. *Cancer Causes Control*. 2010 Nov;21(11):1843-50.
- Mao QQ, Dai Y, Lin YW, Qin J, Xie LP, Zheng XY. Milk consumption and bladder cancer risk: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Nutr Cancer*. 2011 Nov;63(8):1263-71.
- Mathew A, George PS, Ildaphonse G. Obesity and kidney cancer risk in women: a meta-analysis (1992-2008). *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2009;10:471-8.
- McCarty MF. Parathyroid hormone may be a cancer promoter - an explanation for the decrease in cancer risk associated with ultraviolet light, calcium, and vitamin D. *Med Hypotheses*. Scotland: 2000 Harcourt Publishers Ltd.; 2000. p. 475-82.
- McMillan L, Butcher S, Wallis Y, Neoptolemos JP, Lord JM. Bile acids reduce the apoptosis-inducing effects of sodium butyrate on human colon adenoma (AA/C1) cells: implications for colon carcinogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Jun 24;273(1):45-9.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

- Meijer K, de Vries M, Al-Lahham S, Bruinenberg M, Weening D, Dijkstra M, et al. Human primary adipocytes exhibit immune cell function: adipocytes prime inflammation independent of macrophages. *PloS One*. 2011;6:e17154.
- Michaud DS, Skinner HG, Wu K, Hu F, Giovannucci E, Willett WC, et al. Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Apr 6;97(7):518-24.
- Mitsiades CS, Mitsiades NS, McMullan CJ, Poulaki V, Shringarpure R, Akiyama M, et al. Inhibition of the insulin-like growth factor receptor-1 tyrosine kinase activity as a therapeutic strategy for multiple myeloma, other hematologic malignancies, and solid tumors. *Cancer Cell*. 2004;5:221-30.
- Moore MA, Park CB, Tsuda H. Soluble and insoluble fiber influences on cancer development. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1998;27(3):229-42.
- NACRe/INCa/DGS. Nutrition et prévention des cancers: des connaissances scientifiques aux recommandations. Paris: Ministère de la santé et des sports, Coll. les synthèses du PNNS. Disponible sur www.e-cancer.fr. 2009.
- Narisawa T, Reddy BS, Weisburger JH. Effect of bile acids and dietary fat on large bowel carcinogenesis in animal models. *Gastroenterol Jpn*. 1978;13(3):206-12.
- Nelson DE, Jarman DW, Rehm J, Greenfield TK, Rey G, Kerr WC, et al. Alcohol-attributable cancer deaths and years of potential life lost in the United States. *Am J Public Health*. 2013 Apr;103(4):641-8.
- Neuhouwer ML, Barnett MJ, Kristal AR, Ambrosone CB, King IB, Thornquist M, et al. Dietary supplement use and prostate cancer risk in the Carotene and Retinol Efficacy Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(8):2202-6.
- Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *J Natl Cancer Inst*. 1984 Jun;72(6):1323-5.
- Nicolotti N, Chuang SC, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Bosetti C, et al. Recreational physical activity and risk of head and neck cancer: a pooled analysis within the international head and neck cancer epidemiology (INHANCE) Consortium. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(8):619-28.
- Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2002 Mar 10;98(2):241-56.
- Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr* 2003. p. 1-17.
- Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport*. 2010 Sep;13(5):496-502.
- OFDT. Disponible sur http://www.ofdt.fr/BDD_len/seristat/00014.xhtml. 2013.
- Olsen CM, Green AC, Zens MS, Stukel TA, Bataille V, Berwick M, et al. Anthropometric factors and risk of melanoma in women: a pooled analysis. *International Journal of Cancer Journal International Du Cancer*. 2008;122:1100-8.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996/11/6;88(21):1550-9.
- OMS. Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé. 2010.
- Ott JJ, Ullrich A, Mascarenhas M, Stevens GA. Global cancer incidence and mortality caused by behavior and infection. *J Public Health (Oxf)*. 2011 Jun;33(2):223-33.
- Paluszkiwicz P, Smolinska K, Debinska I, Turski W. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of case-control and cohorts studies. *Cancer Epidemiology*. 2012;36:60-7.
- Paolini M, Abdel-Rahman SZ, Sapone A, Pedulli GF, Perocco P, Cantelli-Forti G, et al. Beta-carotene: a cancer chemopreventive agent or a co-carcinogen? *Mutat Res*. 2003;543(3):195-200.
- Papaioannou D, Cooper KL, Carroll C, Hind D, Squires H, Tappenden P, et al. Antioxidants in the chemoprevention of colorectal cancer and colorectal adenomas in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2011;13(10):1085-99.
- Park EJ, Lee JH, Yu G-Y, He G, Ali SR, Holzer RG, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*. 2010;140:197-208.
- Parkin DM. 9. Cancers attributable to inadequate physical exercise in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011g Dec 6;105 Suppl 2:S38-41.
- Parkin DM. 7. Cancers attributable to dietary factors in the UK in 2010. IV. Salt. *Br J Cancer*. 2011e Dec 6;105 Suppl 2:S31-3.
- Parkin DM. 5. Cancers attributable to dietary factors in the UK in 2010. II. Meat consumption. *Br J Cancer*. 2011c Dec 6;105 Suppl 2:S24-6.
- Parkin DM. 3. Cancers attributable to consumption of alcohol in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011a Dec 6;105 Suppl 2:S14-8.
- Parkin DM, Boyd L. 8. Cancers attributable to overweight and obesity in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011f Dec 6;105 Suppl 2:S34-7.
- Parkin DM, Boyd L. 6. Cancers attributable to dietary factors in the UK in 2010. III. Low consumption of fibre. *Br J Cancer*. 2011d Dec 6;105 Suppl 2:S27-30.
- Parkin DM, Boyd L. 4. Cancers attributable to dietary factors in the UK in 2010. I. Low consumption of fruit and vegetables. *Br J Cancer*. 2011b Dec 6;105 Suppl 2:S19-23.

- Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011h Dec 6;105 Suppl 2:S77-81.
- Parkin DM, Olsen AH, Sasieni P. The potential for prevention of colorectal cancer in the UK. *Eur J Cancer Prev*. 2009 Jun;18(3):179-90.
- Parodi PW. Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *J Nutr*. 1997 Jun;127(6):1055-60.
- Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Human Reproduction Update*. 2003;9:359-72.
- Pelucchi C, Galeone C, Tramacere I, Bagnardi V, Negri E, Islami F, et al. Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2012 Jun;23(6):1586-93.
- Petti S, Masood M, Messano GA, Scully C. Alcohol is not a risk factor for oral cancer in nonsmoking, betel quid non-chewing individuals. A meta-analysis update. *Ann Ig*. 2013 Jan-Feb;25(1):3-14.
- Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;137:307-14.
- Pihlajamäki J, Gylling H, Miettinen TA, Laakso M. Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis and decreased cholesterol absorption in normoglycemic men. *Journal of Lipid Research*. 2004;45:507-12.
- Platz EA, Leitzmann MF, Rifai N, Kantoff PW, Chen YC, Stampfer MJ, et al. Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 May;14(5):1262-9.
- PNNS. Programme National Nutrition Santé 2011-2015. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, 20 juillet 2011. Site internet consulté en novembre 2014: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNNS_2011-2015.pdf. 2011.
- Polednak AP. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev*. 2008;32(3):190-9.
- Polednak AP. Trends in incidence rates for obesity-associated cancers in the US. *Cancer Detect Prev*. 2003;27(6):415-21.
- Pouchieu C, Andreeva VA, Peneau S, Kesse-Guyot E, Lassale C, Herberg 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. *Br J Nutr*. 2013 Oct;110(8):1480-91.
- Probst-Hensch NM, Wang H, Goh VH, Seow A, Lee HP, Yu MC. Determinants of circulating insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations in a cohort of Singapore men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(8):739-46.
- Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, La Vecchia C, Dal Maso L, Herrero R, et al. Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer—a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol*. 2009 Jan 15;169(2):132-42.
- Qin LQ, Wang PY, Kaneko T, Hoshi K, Sato A. Estrogen: one of the risk factors in milk for prostate cancer. *Med Hypotheses*. Scotland2004. p. 133-42.
- Qin LQ, Xu JY, Wang PY, Tong J, Hoshi K. Milk consumption is a risk factor for prostate cancer in Western countries: evidence from cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(3):467-76.
- Raude J. La place de la viande dans le modèle alimentaire français. *Cah Nutr Diét*. 2008;43:1S19-1S28.
- Recours F, Hebel P. Les populations modestes ont-elles une alimentation déséquilibrée ? Credoc, Cahier de recherche n° 232. Décembre 2006.
- Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol*. 2013 Jul;59(1):160-8.
- Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, Egger M, Zwahlen M, Coebergh JW, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer*. 2010 Feb 1;126(3):692-702.
- Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension*. 1995;26:610-5.
- Ries L, Eisner M. Cancer of the female breast. In: Ries LAG YJ, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J, editor. *SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: US SEER Programm, 1988-2001*. NIH publication No. 07-6215 ed. Bethesda, MD.2007. p. 101-10.
- Robertson MD, Bickerton AS, Dennis AL, Vidal H, Frayn KN. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(3):559-67.
- Ross JK, Pusateri DJ, Shultz TD. Dietary and hormonal evaluation of men at different risks for prostate cancer: fiber intake, excretion, and composition, with in vitro evidence for an association between steroid hormones and specific fiber components. *Am J Clin Nutr*. 1990;51(3):365-70.
- Rota M, Scotti L, Turati F, Tramacere I, Islami F, Bellocco R, et al. Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Eur J Cancer Prev*. 2012 Jul;21(4):350-9.
- Rudling M, Collins VP. Low density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase mRNA levels are coordinately reduced in human renal cell carcinoma. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 1996;1299:75-9.
- Rui R, Lou J, Zou L, Zhong R, Wang J, Xia D, et al. Excess body mass index and risk of liver cancer: a nonlinear dose-response meta-analysis of prospective studies. *PloS One*. 2012;7:e44522.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

- Salanave B, de Launay C, Boudet-Berquier J, Castetbon K. Durée de l'allaitement maternel en France (EPIFANE 2012-2013). *Bull épidémiol Hebd.* 2014;27:450-7.
- Salanave B, de Launay C, Guerri C, Castetbon K. Taux d'allaitement maternel à la maternité et au premier mois de l'enfant. Résultats de l'étude Épipane, France. *Bull épidémiol Hebd.* 2012;34:383-87. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10950.
- Salehi M, Moradi-Lakeh M, Salehi MH, Nojomi M, Kolahehdooz F. Meat, fish, and esophageal cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutrition Reviews.* 2013;71(5):257-67.
- Schmid D, Behrens G, Jochem C, Keimling M, Leitzmann M. Physical activity, diabetes, and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(12):945-58.
- Schulman CC, Ekane S, Zlotta AR. Nutrition and prostate cancer: evidence or suspicion? *Urology.* United States.2001. p. 318-34.
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer.* 2014 Oct 15;135(8):1884-97.
- Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol.* 2012 May-Jun;47(3):204-12.
- Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007 Aug;7(8):599-612.
- Sergeantanis TN, Antoniadis AG, Gogas HJ, Antonopoulos CN, Adami H-O, Ekblom A, et al. Obesity and risk of malignant melanoma: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990).* 2013;49:642-57.
- Shimazu T, Sasazuki S, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Sugawara Y, et al. Alcohol drinking and primary liver cancer: a pooled analysis of four Japanese cohort studies. *Int J Cancer.* 2012 Jun 1;130(11):2645-53.
- Shimon I, Shpilberg O. The insulin-like growth factor system in regulation of normal and malignant hematopoiesis. *Leukemia Research.* 1995;19:233-40.
- Shu L, Wang XQ, Wang SF, Wang S, Mu M, Zhao Y, et al. Dietary patterns and stomach cancer: a meta-analysis. *Nutr Cancer.* 2013;65(8):1105-15.
- Soerjomataram I, Oomen D, Lemmens V, Oenema A, Benetou V, Trichopoulou A, et al. Increased consumption of fruit and vegetables and future cancer incidence in selected European countries. *Eur J Cancer.* 2010 Sep;46(14):2563-80.
- Song DY, Song S, Song Y, Lee JE. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2012 May 22;106(11):1881-90.
- Stratton J, Godwin M. The effect of supplemental vitamins and minerals on the development of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *FamPract.* 2011;28(3):243-52.
- Sun JY, Shi L, Gao XD, Xu SF. Physical activity and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(7):3143-7.
- Sun Z, Liu L, Wang PP, Roebbothan B, Zhao J, Dicks E. Association of total energy intake and macronutrient consumption with colorectal cancer risk: results from a large population-based case-control study in Newfoundland and Labrador and Ontario, Canada. *Nutr J.* 2012;11(1):18.
- Tanvetyanon T, Bepler G. Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers *versus* former smokers: a meta-analysis and evaluation of national brands. *Cancer.* 2008;113(1):150-7.
- Tardon A, Lee WJ, Delgado-Rodriguez M, Dosemeci M, Albanes D, Hoover R, et al. Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2005 May;16(4):389-97.
- Tatematsu M, Takahashi M, Fukushima S, Hananouchi M, Shirai T. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. *J Natl Cancer Inst.* 1975;55:101-6.
- Taylor VH, Misra M, Mukherjee SD. Is red meat intake a risk factor for breast cancer among premenopausal women? *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117:1-8.
- Thygesen LC, Gronbaek M, Johansen C. Colorectal cancer in Denmark 1943-1997. *Dis Colon Rectum.* 2004 Jul;47(7):1232-41.
- Touvier M, Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* United States.2011. p. 1003-16.
- Tramacere I, Negri E, Bagnardi V, Garavello W, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: overall results and dose-risk relation. *Oral Oncol.* 2010 Jul;46(7):497-503.
- Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol.* 2012a Feb;23(2):287-97.
- Tramacere I, Pelucchi C, Bonifazi M, Bagnardi V, Rota M, Bellocco R, et al. Alcohol drinking and non-Hodgkin lymphoma risk: a systematic review and a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2012b Nov;23(11):2791-8.
- Tsai C-J, Leitzmann MF, Hu FB, Willett WC, Giovannucci EL. A prospective cohort study of nut consumption and the risk of gallstone disease in men. *American Journal of Epidemiology.* 2004 Nov 15, 2004;160:961-8.

- Tsuda H, Kozu T, Iinuma G, Ohashi Y, Saito Y, Saito D, et al. Cancer prevention by bovine lactoferrin: from animal studies to human trial. *Biometals*. 2010 Jun;23(3):399-409.
- Turati F, Garavello W, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: results by subsites. *Oral Oncol*. 2010 Oct;46(10):720-6.
- Turati F, Garavello W, Tramacere I, Pelucchi C, Galeone C, Bagnardi V, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: results from subgroup analyses. *Alcohol Alcohol*. 2013 Jan-Feb;48(1):107-18.
- UREN. 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. Dossier de presse du 22 novembre 2010.
- USEN. Étude nationale nutrition santé 2006 : Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé. Institut de veille sanitaire, Université de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers. 2007 : 74 p.
- Vermaete NV, Wolter P, Verhoef GE, Kollen BJ, Kwakkel G, Schepers L, et al. Physical activity and risk of lymphoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2013;22(7):1173-84.
- Wallin A, Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2011 Jul;47(11):1606-15.
- Wang C, Jiang H. Meat intake and risk of bladder: a meta-analysis. *Med Oncol*. 2012b;29:848-55.
- Wang SS, Voutsinas J, Chang ET, Clarke CA, Lu Y, Ma H, et al. Anthropometric, behavioral, and female reproductive factors and risk of multiple myeloma: a pooled analysis. *Cancer causes & control: CCC*. 2013;24:1279-89.
- Wang Y, Wang B, Shen F, Fan J, Cao H. Body mass index and risk of primary liver cancer: a meta-analysis of prospective studies. *The Oncologist*. 2012a;17:1461-8.
- WCRF/AICR. Systematic Literature Review - Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Ovarian Cancer. 2014a.
- WCRF/AICR. Systematic Literature Review - Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Endometrial Cancer. 2013.
- WCRF/AICR. Systematic Literature Review - Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Pancreatic Cancer. 2012.
- WCRF/AICR. Systematic Literature Review - Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Colorectal Cancer. 2011.
- WCRF/AICR. Systematic Literature Review - Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Breast Cancer. 2010.
- WCRF/AICR. Policy and action for cancer prevention. Food, nutrition and physical activity: a global perspective. 2009.
- WCRF/AICR. Food, Nutrition, Physical activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. 2007.
- Westley RL, May FEB. A twenty-first century cancer epidemic caused by obesity: the involvement of insulin, diabetes, and insulin-like growth factors. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:632461.
- WHO. World Health Organisation. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organisation, Genève, 2010. Site internet consulté en novembre 2014: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/2010.
- WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organization. 2000.
- Willett EV, Morton LM, Hartge P, Becker N, Bernstein L, Boffetta P, et al. Non-Hodgkin lymphoma and obesity: a pooled analysis from the InterLymph Consortium. *International Journal of Cancer Journal International Du Cancer*. 2008;122:2062-70.
- Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(1):184-96.
- Winstanley MH, Pratt IS, Chapman K, Griffin HJ, Croager EJ, Oliver IN, et al. Alcohol and cancer: a position statement from Cancer Council Australia. *Med J Aust*. 2011 May 2;194(9):479-82.
- Wright ME, Bowen P, Virtamo J, Albanes D, Gann PH. Estimated phytanic acid intake and prostate cancer risk: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2012 Sep 15;131(6):1396-406.
- Wright ME, Virtamo J, Hartman AM, Pietinen P, Edwards BK, Taylor PR, et al. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on upper aerodigestive tract cancers in a large, randomized controlled trial. *Cancer*. 2007;109(5):891-8.
- Wu QJ, Xie L, Zheng W, Vogtmann E, Li HL, Yang G, et al. Cruciferous vegetables consumption and the risk of female lung cancer: a prospective study and a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013b Jul;24(7):1918-24.
- Wu QJ, Yang Y, Vogtmann E, Wang J, Han LH, Li HL, et al. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol*. 2013c Apr;24(4):1079-87.

NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS : ACTUALISATION DES DONNÉES

- Wu QJ, Yang Y, Wang J, Han LH, Xiang YB. Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci.* 2013a Aug;104(8):1067-73.
- Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2013;137(3):869-82.
- Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan H-W, Jia G-Q, Bai H-L, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer* (Oxford, England: 1990). 2009;45:2867-73.
- Yang SJ, Yokoyama A, Yokoyama T, Huang YC, Wu SY, Shao Y, et al. Relationship between genetic polymorphisms of ALDH2 and ADH1B and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010 Sep 7;16(33):4210-20.
- Yang T, Yang X, Wang X, Wang Y, Song Z. The role of tomato products and lycopene in the prevention of gastric cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Med Hypotheses.* 2013b Apr;80(4):383-8.
- Yang WS, Wong MY, Vogtmann E, Tang RQ, Xie L, Yang YS, et al. Meat consumption and risk of lung cancer: evidence from observational studies. *Annals of Oncology.* 2012;23:3163-70.
- Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Zhao F, Wang L, et al. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. *International Journal of Cancer Journal International Du Cancer.* 2013a;132:1162-9.
- Zhang G, Mai R, Huang B. ADH1B Arg47His polymorphism is associated with esophageal cancer risk in high-incidence Asian population: evidence from a meta-analysis. *PLoS One.* 2010;5(10):e13679.
- Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013 Jul;145(1):113-20 e3.
- Zhao ZG, Guo XG, Ba CX, Wang W, Yang YY, Wang J, et al. Overweight, obesity and thyroid cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *The Journal of International Medical Research.* 2012;40:2041-50.
- Zhou Y, Zhuang W, Hu W, Liu GJ, Wu TX, Wu XT. Consumption of large amounts of Allium vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2011 Jul;141(1):80-9.
- Zhuo X, Ling J, Zhou Y, Zhao H, Song Y, Tan Y. Polymorphisms of MTHFR C677T and A1298C association with oral carcinoma risk: a meta-analysis. *Cancer Invest.* 2012 Jul;30(6):447-52.

Groupe de travail

- Ancellin Raphaëlle
(INCa, Boulogne Billancourt)
- Cottet Vanessa
(Inserm, Dijon)
- Druesne-Pecollo Nathalie
(Inra/EREN, Bobigny)
- Latino-Martel Paule
(Inra/coordination réseau NACRe, Jouy-en-Josas)
- Pierre Fabrice
(Inra, Toulouse)
- Touillaud Marina
(Centre Léon Bérard, Lyon)
- Touvier Mathilde
(Inserm/EREN, Bobigny)
- Vasson Marie-Paule
(Centre Jean-Perrin, Inra/Université Clermont-Ferrand)

Relecture

- Carretier Julien
(Centre Léon Bérard, Lyon)
- Corpet Denis
(Inra, Toulouse)
- Cousson-Gelie Florence
(Epidaure, ICM, Epsilon, Université Montpellier)
- Falette Nicole
(Centre Léon Bérard, Lyon)

Comité de suivi (validation de la méthodologie, relecture et validation des documents)

- Anses : Kalonji Esther, Margaritis Irène
- Inpes : Arwidson Pierre, Nugier Angélique
- InVS : Castetbon Katia
- DGS : Courcelle Christel, Chauliac Michel, Salines Emmanuelle
- Réseau NACRe : Latino-Martel Paule
- INCa : Ancellin Raphaëlle, Bessette Dominique, Estaquio Carla, Lafay Lionel, Papin Muriel

Appui documentaire et bibliographique

- Barrandon Emilie
(réseau NACRe)
- Chhim Anne-Sophie
(Inserm/EREN, Bobigny)
- Deschasaux Mélanie
(Inserm/EREN, Bobigny)
- His Mathilde
(Inserm/EREN, Bobigny)
- Jordan Philippe
(INCa)
- Le Merdy Julie
(réseau NACRe)
- Lusivika Nzinga Clovis
(Université Paris 13, EREN, Jouy-en-Josas)

**NUTRITION ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS :
ACTUALISATION DES DONNÉES**



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa

Réalisation : INCa

ISBN : 978-2-37219-114-2

ISBN net : 978-2-37219-115-9

DEPÔT LÉGAL JUIN 2015

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr