

SESSION 2.

NUTRITION



Consommation de boissons alcoolisées (vin, bière et alcools forts) et mortalité par différents types de cancers sur une cohorte de 100 000 sujets suivie depuis 25 ans.

Objectifs de l'étude

Les objectifs de l'étude étaient de déterminer les relations entre la consommation de différentes boissons alcoolisées (vin, bière, alcools forts, selon la dose), et les risques de décès par cancers sur une cohorte de l'est de la France (la cohorte COLOR), comprenant 100 000 sujets examinés au Centre de Médecine Préventive de Nancy entre 1978 et 1985, dont la mortalité a été suivie jusqu'en 2005.

1. A partir de quelle quantité de différentes boissons alcoolisées, le risque de décès par cancer de la prostate, du côlon, du poumon, du sein augmente-t-il chez l'adulte d'âge moyen ?
2. Y a-t-il des différences selon les boissons alcoolisées ?
3. Existe-t-il une dose de certaines boissons alcoolisées correspondant à une protection contre certains types de cancers ? Chez l'homme ? Chez la femme ?

Cette étude consiste à suivre depuis 25 ans les causes de mortalité d'une cohorte adulte de 100 000 sujets, 45 000 hommes et 55 000 femmes, aujourd'hui âgés de 60 à 90 ans, dont on connaît les habitudes de consommation de boissons alcoolisées et les principaux paramètres biométriques et biologiques de santé au point de départ. Elle a été la première en France à avoir montré qu'une consommation modérée d'alcool, plus particulièrement de vin est associée avec une réduction de 40% de la mortalité cardio-vasculaire chez l'homme d'âge moyen. L'analyse de notre cohorte a pour la première fois démontré que le vin, consommé à la dose de 1 à 3 verres par jour chez l'homme, et seul le vin parmi les boissons alcoolisées, était associé avec une baisse de 20% de la mortalité par cancers. (*Renaud S, Guéguen R, Siest G, Salamon R. Wine, beer and mortality in middle-aged men from Eastern France. Arch Intern Med 1999;159:1865-70.*). Ces résultats ont été confirmés au Danemark. (*Gronbaek M, Becker U, Johansen D et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease and cancer. Ann Intern Med 2000;133:411-9.*).

1. Enjeux et défis scientifiques et techniques

Enjeux : ce projet intéresse un segment de l'économie française : la viticulture. Il contribue à clarifier les relations entre la mortalité par cancers et la consommation de différents types de boissons alcoolisées, qui pour l'instant ne sont pas différenciées dans les rapports d'experts internationaux comme celui du Fond Mondial de Recherche contre le Cancer de l'automne 2007.

Défis scientifiques : la plupart des études épidémiologiques publiées jusqu'à présent sur ce sujet ne permettent pas de conclure clairement sur les corrélations entre différentes boissons alcoolisées et les différents types de cancer, à cause de la taille insuffisante des populations étudiées. Nous disposons d'une puissance statistique assez élevée avec 98 000 sujets.

Une des premières difficultés a été d'identifier tous les sujets décédés de la base de données. Il a fallu développer une méthode particulière et travailler à partir des fichiers nationaux INSEE de décès, puis obtenir les causes de décès à partir du service CEPI-DC de l'INSERM.

La difficulté a été aussi d'utiliser des données d'observation pour émettre des hypothèses sur le rôle étiologique de l'alcool et des différentes boissons alcoolisées et de développer des modèles d'analyses de la survie avec autant de cofacteurs et d'interactions potentielles.

Enfin, il a fallu travailler avec 2 limites :

- Un recueil pas très fin de la consommation d'alcool, le premier seuil étant à ¼ l, c'est-à-dire l'équivalent de 2 verres de vin, ce qui est un vrai problème pour la femme chez laquelle les seuils se situent probablement en deçà pour de nombreux risques de cancer,
- L'absence de données alimentaires, ce qui nous interdit tout ajustement sur l'alimentation.

La première limite fait que nos résultats chez la femme sont décevants car peu discriminants.

Quant à la seconde, elle représente aussi un obstacle dans l'interprétation des résultats car on peut se demander si l'alimentation des buveurs à dominance vin n'est pas plus équilibrée que celle des autres buveurs, ce qui contribuerait à un effet protecteur. Nous savons que beaucoup des cofacteurs sur lesquels nous ajustons nos résultats sont directement reliés à l'alimentation (glycémie, cholestérol, corpulence, consommation de boissons sucrées etc.), ce qui compense en partie l'absence d'ajustement sur l'alimentation. D'autre part, nous avons étudié l'alimentation des buveurs de vin dans différentes cohortes, soit lorraines, soit nationale, en collaboration avec d'autres équipes. Avec la même approche que dans la cohorte COLOR, c'est-à-dire en différenciant les buveurs consommant plus ou moins 50% de leur alcool sous forme de vin, ces équipes ont pu mettre en évidence des différences significatives dans l'équilibre alimentaire dans le sens d'un meilleur équilibre des buveurs de vin mais de faible amplitude, qui à notre avis ne permettent pas d'expliquer l'ampleur des corrélations entre vin et décès.

2. Résultats

Nous avons exploré dans un premier temps la mortalité prématurée < 65 ans sur la population des 45 à 60 ans ayant visité le Centre de Médecine Préventive entre 1978 et 1985, car la totalité de cette population a dépassé 65 ans fin 2005, année jusqu'à laquelle nous disposons de tous les cas de décès avec leur cause. Après exclusion des individus sous traitement à visée cardiovasculaire et à ECG anormal, nous disposons de 31332 hommes dont 3316 sont décédés prématurément. Les modèles de régression logistique à l'aide du logiciel R ont tenu compte de 12 cofacteurs qui balayent de façon satisfaisante les différents facteurs confondants possibles : âge, niveau d'études, tension artérielle systolique, cholestérol, glycémie, tabagisme, BMI (corpulence), activité physique, consommation d'alcool en g/kg poids/jour, consommation de boissons sucrées, consommation d'eau, préférence vin (> 50% d'alcool sous forme de vin).

Nous retrouvons les facteurs de risque classiques de mortalité de toutes causes, niveau d'éducation peu élevé, tension artérielle dès les valeurs de systolique supérieures à 12, tabagisme, sédentarité. Parmi les notions moins répandues : nous ne trouvons pas le cholestérol comme étant un facteur de risque de mortalité prématurée de toutes causes, c'est même le contraire chez l'homme. Un BMI < 20 est un facteur de risque chez l'homme. Une consommation de plus de 500 ml de boissons sucrées par jour est associée à une augmentation significative du risque de mortalité de toutes causes, de même que le fait de ne presque pas boire d'eau chez l'homme. La préférence vin est associée chez les hommes avec un risque significativement plus bas de mortalité prématurée de toutes causes (RR = 0.75, p<0.0001), par cancers (RR = 0.77, p = 0.0002) et par maladies cardio-vasculaires (RR = 0.74, p = 0.003), pour les cancers du tube digestif (œsophage, estomac, intestin, côlon, rectum) : (RR = 0.66, p = 0.01), pour les cancers du poumon : (RR = 0.78, p=0.04).

En mortalité générale par cancer, non prématurée, sur population « saine » au départ, 4128 décès par cancers chez les hommes et 2077 décès par cancers chez les femmes ont été pris en compte dans des modèles de Cox ajustés sur 12 cofacteurs.

Chez 36118 hommes de la cohorte COLOR, nous observons comme facteurs de risque de mortalité par cancer : niveau d'éducation bas, tension artérielle élevée, cholestérol bas, BMI < 20 (même en retranchant les décès des 5 premières années), tabagisme, sédentarité, de même que le fait de ne presque pas boire d'eau. Alors que plus la consommation d'alcool est élevée

(en g/kg poids), plus le risque de mortalité par cancer augmente, la préférence vin, quelle que soit la dose d'alcool, est associée avec un risque significativement plus bas de mortalité par cancers (RR = 0.84, p <0.0001), par cancer du poumon (RR = 0.82, p = 0.02), par cancer du tube digestif VADS comprises (RR = 0.73, p = 0.001), de la bouche et pharynx (RR = 0.42, p < 0.0001). Le risque de mortalité par cancer du côlon, de l'estomac, du pancréas, du foie, de la prostate n'est pas relié à la préférence vin, tendance non significative pour le rectum/anus (RR = 0.57, p = 0.06) et pour la vessie (RR = 0.62, p = 0.06).

Chez 39561 femmes, les facteurs de risque de mortalité par cancer sont les suivants : tension artérielle élevée, tabagisme, BMI \geq 30. La consommation élevée d'alcool est associée avec un risque significativement plus élevé de mortalité par cancers (en g d'alcool/kg poids 0.30 à 0.70 : RR=1.27, p = 0.009), (> 0.70 : RR = 1.46, p = 0.006), alors que la préférence vin n'est pas significative (RR = 1.01, p=0.84). De la même façon, le risque de mortalité par cancer du sein augmente avec la dose d'alcool mais n'est pas relié à la préférence vin.

36 118 hommes
Tableau de synthèse

Type de cancer	Préférence vin			alcool			
	risque diminué	RR	p-value	risque augmenté	Seuil quantité (g/kg)	RR	p-value
Tous cancers	oui	0,84	<0,0001	oui	> 0,70	1,29	0,001
larynx	oui	0,55	0,04	oui	> 1,40	3,04	0,01
lèvre, cavité buccale, pharynx	oui	0,42	<0,0001	oui	> 0,70	3,59	<0,0001
poumon	oui	0,82	0,02	oui	> 1,40	1,55	0,004
œsophage	NS	0,72	0,14	oui	> 1,40	5,01	<0,0001
estomac	non	0,92	0,73	non			
côlon	non	1,00	1,00	oui	> 1,40	2,42	0,03
rectum/anus	tendance NS	0,57	0,06	oui	> 1,40	3,29	0,04
pancréas	non	1,15	0,41	non			
foie	non	0,79	0,30	oui	> 0,70	2,67	0,008
rein	non	1,00	1,00	non			
vessie	tendance NS	0,62	0,06	non			
prostate	NS	1,34	0,15	non			

3. Perspectives

Le programme est prolongé de 6 mois afin que nous puissions étudier le chaînage des examens de santé de la cohorte COLOR. En effet, entre 50 et 60% des individus reviennent au Centre de Médecine Préventive au bout de 5 ans. C'est pourquoi nous projetons d'approfondir les relations entre l'évolution dans le temps des habitudes de consommation de boissons alcoolisées et les risques de mortalité en utilisant le chaînage des examens de santé pour les individus qui reviennent une deuxième, 3ème ou même 4ème fois, tous les 5 ans. Ceci permettra d'affiner les interactions temps - cofacteurs que nous avons pu observer grâce aux modèles de Gray qui ne permettent pas d'expliquer cette interaction.

4. Réponses apportées par le projet aux enjeux majeurs du programme PNRA en 2005

« Il s'agit de l'axe thématique « Alimentation et prévention – adaptation inadapation nutritionnelle aux évolutions de l'alimentation et de l'environnement. » Analyse de l'impact de la nutrition sur la prévention des pathologies, intégration de cette thématique au sein d'une cohorte épidémiologique existante. »

Ce programme nous rappelle que le vin, contrairement aux autres boissons alcoolisées courantes, est le mélange d'une substance à effets délétères, l'alcool, et de substances à effets bénéfiques provenant du jus de raisin, avec une extraction supplémentaire des polyphénols au cours de la macération des peaux et des pépins. Alors que la consommation d'alcool est clairement un facteur de risque de cancer, les fruits entrent dans la catégories des aliments qui

protègent contre différents cancers à des degrés divers de niveaux de preuve (probable, ou évocateur). Il n'est donc pas étonnant que la consommation de vin, jus de fruits fermenté, mélange de deux types de substances à effets antagonistes : - l'alcool et - le jus de fruit enrichi en polyphénols, s'avère différente de celles des autres boissons alcoolisées dans son association avec le risque de mortalité par cancer.

La santé et l'hygiène de vie des français sont caractérisés par le « French Paradox », c'est-à-dire le plus bas taux de mortalité cardio-vasculaire du monde occidental (et N°2 mondial après le Japon), toujours vrai aujourd'hui, malgré des facteurs de risque égaux ou supérieurs, et aussi par la première consommation de vin per capita. Il faut réfléchir au fait que la manière traditionnelle française de consommer le vin, modérément et régulièrement au moment des repas, représente apparemment un modèle de nutrition préventive, à rapprocher du modèle dit « méditerranéen », et une alternative aux modèles anglo-saxons et américains (« binge drinking » et « fast food ») comme mode de vie favorisant un bon état de santé, à condition bien sûr, de proscrire tout excès, dont on connaît trop bien les dangers.

Equipes partenaires :

Equipe N°	Nom Prénom et adresse e-mail du correspondant principal par équipe	Organisme et unité d'appartenance	Adresse
1	Lanzmann-Petithory Dominique dominique.lanzmann@erx.aphp.fr	Université Bordeaux 2	GESVAB EA 3675 UFR Pharmacie / Université Victor Segalen Bordeaux2 ISVV - CS 50008 210, Chemin de Leysotte / F-33882 Villenave d'Ornon
2	Guéguen René rene.gueguen@cmp.u-nancy.fr	Centre de Médecine Préventive de Vandoeuvre-les-Nancy	Service Statistique. Centre de Médecine Préventive. 54500 Vandoeuvre les Nancy
3	Henri Olivier olivier.henry@erx.aphp.fr	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris	Hôpital Émile Roux Pavillon Buisson-Jacob 1 avenue de Verdun, 94456 Limeil-Brévannes Cedex
4	Féredj Roland roland.feredj@vins-bordeaux.fr	Comité Interprofessionnel des Vins de Bordeaux C. I. V. B.	1, cours du XXX juillet 33075 Bordeaux Cedex