

Étude de la relation entre consommation de viandes rouges et de charcuteries et mortalité toutes-causes et causes-spécifique dans la cohorte E3N

Valérie Dyevre

▶ **To cite this version:**

Valérie Dyevre. Étude de la relation entre consommation de viandes rouges et de charcuteries et mortalité toutes-causes et causes-spécifique dans la cohorte E3N. Sciences agricoles. 2014. dumas-01096229

HAL Id: dumas-01096229

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01096229

Submitted on 17 Dec 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AGROCAMPUS OUEST
CFR de Rennes
65 rue de Saint Brieuc
35000 Rennes

INSERM
Institut Gustave Roussy
114 Rue Édouard Vaillant
94800 Villejuif

Mémoire de Fin d'Etudes

Diplôme d'Ingénieur de l'Institut Supérieur des Sciences Agronomiques, Agroalimentaires, Horticoles et du Paysage

Année universitaire : 2013-2014
Spécialité : Agronomie
Spécialisation : Statistique Appliquée

Etude de la relation entre consommation de viande rouge et de charcuterie et mortalité toutes-causes et causes-spécifiques dans la cohorte E3N

Par : Valérie DYEVRE

Devant le jury :

Soutenu à RENNES le : 02/09/2014

Sous la présidence de :
Maître de stage : Marie-Christine Boutron-Ruault, Nadia Bastide,
Enseignant référent : Mathieu Emily
Autres membres du jury :

Volet à renseigner par l'enseignant responsable de la spécialisation/option ou son représentant

Bon pour dépôt (version définitive) ☐

Date : ……../……../…….

Signature Autorisation de diffusion : Oui ☐ Non ☐

"Les analyses et les conclusions de ce travail d'étudiant n'engagent que la responsabilité de son auteur et non celle d'AGROCAMPUS OUEST".

Confidentialité :

Non ☑ Oui ☐ Si oui : 1 an ☐ 5 ans ☐ 10 ans ☐

Pendant toute la durée de confidentialité, aucune diffusion du mémoire n'est possible[1].
A la fin de la période de confidentialité, sa diffusion est soumise aux règles ci-dessous (droits d'auteur et autorisation de diffusion par l'enseignant).

Date et signature du maître de stage[2] : 22/07/2014

INSERM - U1018 - Eq 9 - E3N
Institut Gustave Roussy
114 rue Edouard Vaillant
94805 VILLEJUIF CEDEX
☎ 01 42 11 53 86

Droits d'auteur :

L'auteur[3] autorise la diffusion de son travail :
Non ☐ Oui ☑

Si oui, il autorise

☐ la diffusion papier du mémoire uniquement[4]

☐ la diffusion papier du mémoire et la diffusion électronique du résumé

☑ la diffusion papier et électronique du mémoire (joindre dans ce cas la fiche de conformité du mémoire numérique et le contrat de diffusion)

Date et signature de l'auteur : 22/07/2014

Autorisation de diffusion par le responsable de spécialisation ou son représentant :

L'enseignant juge le mémoire de qualité suffisante pour être diffusé :
Non ☐ Oui ☐

Si non, seul le titre du mémoire apparaîtra dans les bases de données.
Si oui, il autorise la diffusion papier du mémoire uniquement[4]

☐ la diffusion papier du mémoire et la diffusion électronique du résumé

☐ la diffusion papier et électronique du mémoire

Date et signature de l'enseignant :

(1) L'administration, les enseignants et les différents services de documentation d'AGROCAMPUS OUEST s'engagent à respecter cette confidentialité.
(2) Signature et cachet de l'organisme
(3).Auteur = étudiant qui réalise son mémoire de fin d'études
(4) La référence bibliographique (= Nom de l'auteur, titre du mémoire, année de soutenance, diplôme, spécialité et spécialisation/Option)) sera signalée dans les bases de données documentaires sans le résumé

Remerciement

Je remercie le docteur Marie-Christine Boutron-Ruault, directrice de recherche DR2 Inserm, de m'avoir permis de réaliser ce stage.

Je tiens également à remercier tout particulièrement mon maître de stage Nadia Bastide post-doctorante à l'Inserm, pour m'avoir guidé et conseillé tout au long de ce stage. Je remercie également les biostatisticiennes Alice Vilier et Gaëlle Gusto pour avoir su trouver un peu de temps pour répondre à mes questions en statistiques.

Enfin, je remercie toute l'équipe d'E3N pour leur accueil et leur collaboration.

Table des matières

Table des matières **1**

I. Introduction **7**

II. Présentation de la structure d'accueil **7**

1. L'Institut national de la santé et de la recherche médicale 7

2. L'équipe « Nutrition, Hormones et Santé des Femmes » 7

III. Contexte et justification de l'étude **9**

1. La consommation de viande rouge et de charcuterie 9

2. Epidémiologie de la mortalité 11

3. Viande rouge, charcuterie et mortalité 11

4. Les facteurs de risque – Cancers et maladies cardiovasculaires 11

5. Objectifs du stage 13

IV. Méthodes **13**

1. La cohorte E3N 13

1.1. Présentation de l'étude E3N 13

1.1. Données disponibles 13

2. La population d'étude 13

2.1. Critères d'inclusions et motifs d'exclusions 13

2.1. Période de suivi 13

2.2. Critères d'inclusions et motifs d'exclusions 15

3. Choix des variables d'intérêt 15

4. Choix des variables d'ajustement 17

4.1. Méthodes et critères de sélection 17

4.2. Variables d'ajustement principales sélectionnées 21

5. Méthodologie statistique 23

5.1. Table définitive 23

5.2. Statistiques descriptives 23

5.3. Statistiques analytiques 25

V. Résultats 37

1. Description générale de la population d'étude 37

1.1. Caractéristiques générales 37

1.1. Caractéristiques alimentaires 37

1.1. Caractéristiques selon la consommation de viande 41

1.2. Descriptions de la population des cas (= décès) 43

2. Association entre consommation de viande rouge et de charcuterie et mortalité 43

2.1. Test de l'effet propre des variables d'ajustements sur la mortalité 43

2.2. Analyse de la mortalité toutes causes confondues 45

2.3. Analyse de la mortalité cause-spécifique 45

2.4. Analyses de sensibilité (Sur la base du modèle principal [1]) 45

2.5. Etude de l'association entre mortalité, consommation de viande rouge, et capacité antioxydante totale de l'alimentation 45

2.6. Prise en compte de variables dépendantes du temps 47

3. Association entre consommation de fer héminique total, nitrosylé ou non nitrosylé et mortalité 47

VI. Discussion 51

VII. Conclusion 55

Table des annexes

ANNEXE I : Association entre les facteurs d'ajustement et la mortalité, mortalité totale, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008. Risque relatif et intervalle de confiance à 95%. 60

ANNEXE II : Association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie (en quartile) et la mortalité totale après ajustement sur le calcium en quartile ou en quintile, la vitamine B9, la vitamine C, le béta-carotène, et la capacité antioxydante totale, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008, Risque relatif et intervalle de confiance à 95%. 62

ANNEXE III : Association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie (en quartile) et la mortalité totale après stratification sur la capacité antioxydante totale, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008, Risque relatif et intervalle de confiance à 95%. 63

ANNEXE IV : Association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie (en quartile) et la mortalité totale avec la variable *tabac* prise en dépendante du temps, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008, Risque relatif et intervalle de confiance à 95%. 65

ANNEXE V : Association entre la consommation de fer héminique nitrosylé et non nitrosylé (en quartile) et la mortalité totale, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008. Risque relatif et intervalle de confiance à 95%. 66

ANNEXE VI : Association entre la consommation de fer héminique nitrosylé et non nitrosylé (en quartile) et la mortalité totale avec ajustement sur le zinc et le calcium, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008. Risque relatif et intervalle de confiance à 95%. 67

ANNEXE VII : Publications sur l'association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie et la mortalité totale ou causes-spécifiques. 68

Table des illustrations

Figures

Figure 1 : Calendrier des auto-questionnaires E3N 12

Figure 2 : Diagramme causal de l'association entre la viande rouge et la charcuterie et la mortalité 18

Figure 3 : Diagramme causal : Cas de la variable tabac 18

Figure 4 : Diagramme causal : Cas de la variable antécédents personnels de maladies 18

Figure 5 : Extrait de la table de données sous SAS de l'étude de l'association entre consommation de viande rouge charcuterie et mortalité. 22

Figure 6 : Vérification de la log-linéarité de la variable fruits et légumes 26

Figure 7 : Graphiques des variables d'ajustement du modèle (KCALSA=énergie totale, AGS=acides gras saturés, ageq3= âge à l'inclusion, imcq3= IMC à l'inclusion, FIBR= fibre) 36

Figure 8 : Distribution des décès toutes causes confondues en fonction de l'âge 40

Figure 9 : Distribution des décès par cancer en fonction de l'âge 40

Figure 10 : Distribution des décès par maladies cardiovasculaires en fonction de l'âge 42

Tableaux

Tableau 1 : Etudes réalisées sur l'association entre la consommation de viande rouge et la mortalité 10

Tableau 2 : Etudes réalisées sur l'association entre la consommation de charcuterie et la mortalité 10

Tableau 3 : Thèmes principaux abordés par les questionnaires de l'étude E3N 12

Tableau 4 : Corrélation entre les variables d'intérêts et d'ajustements 36

Tableau 5 : Caractéristiques sociodémographiques et alimentaires de la population d'étude, n=72254, cohorte E3N, France, 1993-2008. 38

Tableau 6 : Association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie (en quartile) et la mortalité totale, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008. Risque relatif et intervalle de confiance à 95%. 46

Tableau 7 : Association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie (en quartile) et la mortalité causes spécifiques, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008. Risque relatif et intervalle de confiance à 95% 48

Tableau 8 : Association entre consommation de viande rouge et de charcuterie (en quartile) et mortalité par (autres causes de décès que MCV et cancer), n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008. Risque relatif et intervalle de confiance à 95%. 50

I. Introduction

Faut-il consommer de la viande rouge et de la charcuterie? Depuis une dizaine d'année, ce sujet est devenu très controversé (1;13). Selon plusieurs études épidémiologiques, certains composés de ces viandes pourraient augmenter la mortalité, en particulier, celle liée à certaines pathologies comme les maladies cardiovasculaires, ou les cancers. Sachant qu'aujourd'hui, en France, ces maladies sont responsables chacune de 30% des décès (4), améliorer la prévention nutritionnelle aurait un impact non négligeable en termes de santé publique.

Dans un premier temps, je présenterai brièvement la structure d'accueil du stage et l'équipe qui m'a accueillie, puis je détaillerai les facteurs de risque liés à la consommation de viande rouge et de charcuterie, ainsi que le lien avec la mortalité. Dans un troisième temps, les différentes méthodes utilisées pour étudier l'association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie et la mortalité seront développées. Enfin, j'exposerai les résultats obtenus qui donneront lieu à une discussion présentée en fin de rapport.

II. Présentation de la structure d'accueil

1. L'Institut national de la santé et de la recherche médicale

L'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) est un établissement de recherche public qui fut créé en 1964 et est actuellement dirigé par Yves Levy. Cet institut a pour ambition de comprendre et d'améliorer la santé humaine. L'Inserm est aujourd'hui placé sous la double tutelle du ministère de la recherche et du ministère de la santé. Ces derniers le subventionnent en partie, mais l'Inserm reçoit également des aides financières de collectivités territoriales, d'associations ou de fondations, d'autres organismes nationaux, comme les universités, d'organismes internationaux, et de l'union européenne.

L'Inserm regroupe 289 unités de recherches et 54 centres d'investigation clinique, le plus souvent insérées au sein d'UFR de médecine ou d'hôpitaux. C'est le cas de l'équipe Inserm qui m'a accueillie, qui fait partie du Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, et est située à l'institut Gustave Roussy. Les campus de recherche du CNRS, ainsi que les Instituts Pasteur et Curie accueillent également des structures de recherche de l'Inserm.

Aujourd'hui, l'Inserm comptabilise 13 526 employés, dont environ 3 050 chercheurs. En 2014, son budget annuel s'élève à 866,63 millions d'euros.

2. L'équipe « Nutrition, Hormones et Santé des Femmes »

L'équipe « Nutrition, Hormones, et Santé des Femmes », qui m'a accueillie comme stagiaire, appartient à l'unité de recherche UMR 1018 de l'INSERM. Elle fait partie des 11 équipes du CESP (Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations). Créé en 2010, ce centre développe des recherches visant à mieux connaitre la santé des populations et ses déterminants.

Cette équipe est dirigée par le Dr. Françoise Clavel-Chapelon. Elle est composée d'une trentaine de personnes dont des chercheurs, des médecins, des ingénieurs, des statisticiens, des data-managers, une chargée de communication, des informaticiens, une technicienne ainsi que des doctorants et post-doctorants.

Cette équipe s'est donné pour objectif de comprendre l'impact de la nutrition et des hormones sur la santé des femmes. Pour atteindre cet objectif, elle dispose des données de l'une des plus grandes cohortes françaises, la cohorte E3N. Il s'agit d'une enquête de cohorte prospective portant sur environ 100 000 femmes volontaires françaises nées entre 1925 et 1950 et suivies depuis 1990. Depuis les années 90, les femmes remplissent et renvoient des auto-questionnaires tous les 2 à 3 ans, grâce auxquels elles renseignent l'évolution de leur mode de vie et de leur état de santé. En 1993, un questionnaire portant spécifiquement sur leur alimentation leur a été envoyé. Il sera détaillé dans la suite du rapport.

III. Contexte et justification de l'étude

1. La consommation de viande rouge et de charcuterie

La consommation de viande rouge a fortement augmenté depuis la Seconde Guerre Mondiale. La consommation annuelle moyenne par personne a augmenté de 12 kg de 1966 à 1999 (5). Bien que cette augmentation ait longtemps été limitée au monde occidental, c'est-à-dire en Amérique du Nord, en Europe occidentale, en Australie et en Nouvelle-Zélande, la consommation de viande augmente désormais dans d'autres pays, comme la Chine, notamment en raison de leur développement économique (5).

Une alimentation riche en viande rouge est source de protéines, d'acides gras, de vitamines A et B12, de zinc et de fer héminique, nutriment essentiel pour la prévention de l'anémie, notamment chez les femmes enceintes et en âge de procréer. Mais si la viande présente des aspects nutritionnels bénéfiques, certains composés, consommés en trop grande quantité, pourraient s'avérer nocifs pour l'Homme.

En effet, la teneur importante en acides gras favoriserait des pathologies telles que l'obésité ou certaines maladies cardiovasculaires. Ainsi, des apports en cholestérol et en **acides gras saturés** élevés ont été positivement associés à de fortes concentrations de lipoprotéines plasmiques à basse densité (LDL), à l'origine d'un plus grand risque de maladies coronariennes (6). D'autre part, le taux élevé de **protéines** des viandes a aussi été mis en cause (38). D'autres molécules sont formés lors de la cuisson de la viande rouge, c'est le cas des **amines hétérocycliques (AHC) et des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP**) qui se sont révélés être des composés hautement cancérigènes (17). Enfin, plusieurs études soupçonnent un lien entre **des composés nitrosés et nitrosylés** contenu dans la charcuterie et l'incidence de certains cancers. Ces **composés sont formés suite à l'ajout de nitrites et de nitrates** dans la charcuterie pour garantir sa conservation et sa couleur. Les nitrites et les nitrates, forment avec les amines et les amides des nitrosamines et des nitrosamides (réaction de nitrosation), qui sont des composés très cancérigènes et qui favorisent des mutations de l'ADN (7). Ils sont également responsables de réaction de nitrosylation, qui correspond à l'ajout d'ions nitrosyle NO- sur des métaux et qui est à l'origine du **fer héminique nitrosylé** FeNO (7). Le fer héminique est une molécule issue des aliments d'origine animale, il est présent dans l'hémoglobine et la myoglobine, protéines sanguines et musculaires qui transportent l'oxygène. Cette molécule est actuellement soupçonnée de favoriser le développement de certaines maladies, telles que le diabète, des maladies cardiovasculaires ou certains cancers comme le cancer colorectal (8 ; 39 ; 40). Au cours de ce rapport nous tenterons

	Mortalité totale	Cancer	Maladies cardiovasculaires
Lee et al, 2013	H: RR* = 0,93 (0,84, 1,02), p= 0,06 F: RR* = 0,93 (0,86, 1,00), p= 0,05	H: RR* = 0,90 (0,77, 1,05), p=0,09 F: RR* = 0,85 (0,76, 0,94), p<0,01	H: RR* = 0,87 (0,78, 0,98), p= 0,04 F : RR* = 1,03 (0.85, 1.25), p=0,99
Kappeler et al, 2013	RR* = 1,36 (0,92–2,00), p= 0,63	RR* = 0,81 (0,36–1,84), p=0,72	RR* = 1,69 (0,84–3,43), p= 0,92
Takata et al, 2013	RR* =1,18 (1,02-1,35), p= 0,02	RR* = 1,17 (0,95-1,44), p=0,12	RR* = 1,15 (0,90-1,48), p =0,41
Rohrmann et al, 2013	RR* = 1,02 (0,98, 1,06)	RR* = 1,00 (0,94, 1,07)	RR* = 1,09 (1,00, 1,18)
Nagao et al, 2012			H : RR* = 1,00 (0,84-1,20), p=0,99 F : RR* = 1,00 (0,90-1,28), p=0,35
Pan et al, 2012	RR* = 1,13 (1,07-1,20), p <0,01	RR* = 1,10 (1,06-1,14), p<0,01	RR* = 1,18 (1,13-1,23), p<0,01
Trichopoulou et al 2009	RR** = 1,15 (0,99-1,33), p=0,063		
Sinha et al, 2009	H : RR* = 1,31 (1,27-1,35), p<0,0001 F : RR* = 1,36 (1,30-1,43), p<0,0001	H : RR* = 1,22 (1,16-1,29), p<0,0001 F : RR* = 1,20 (1,12-1,30), p<0,0001	H : RR* = 1,27 (1,20-1,35), p<0,0001 F : RR* = 1,50 (1,37-1,65), p<0,0001
Kelemen et al 2005	F : RR**** = 1,16 (1,02 – 1,32), p=0,02	RR* = 0,9 (0,86 – 1,10), p=0,64	F : RR**** = 1,44 (1,06 – 1,94), p=0,02
Whiteman et al 1999	RR*** = 0,71 (0,55-0,92)	RR***= 0,88 (0,59–1,32)	RR*** = 0,55 (0,31–0,99)

* : risque relatif du dernier versus premier quartile
**: (≥ médiane vs <médiane)
***: (4-7 jours/semaine vs <1 jours/semaine
F : Femmes, H : Hommes

Tableau 1 : Etudes réalisées sur l'association entre la consommation de viande rouge et la mortalité

	Mortalité totale	Cancer	Maladies cardiovasculaires
Kappeler et al, 2013	RR* = 1,06 (0,85–1,33), p=0,25	RR* = 0,97 (0,63–1,49), p=0,25	RR* = 0,86 (0,59–1,26), p= 0,44
Rohrmann et al, 2013	RR* = 1,18 (1,11, 1,25)	RR* = 1,11 (1,03, 1,21)	RR* = 1,30 (1,17, 1,45)
Pan et al, 2012	RR* = 1,20 (1,15-1,24), p < 0,01	RR* = 1,10 (1,06-1,14), p=<0,01	RR* = 1,21 (1,13-1,31), p=<0,01
Sinha et al, 2009	H : RR* = 1,16 (1,12-1,20), p<0,0001 F : RR* = 1,25 (1,20-1,31), p<0,0001	H : RR* = 1,12 (1,06-1,19), p=0,0001 F : RR* = 1,11 (1,04-1,19), p=0,0001	H : RR* = 1,09 (1,03-1,15),p=0,0001 F : RR* = 1,38 (1,26-1,51), p<0,0001
Whiteman et al 1999	RR** = 1,05 (0,62-1,77)	RR** = 1,22 (0,60–2,51)	RR** = 1,28 (0,46–3,54)

*: risqué relatif du dernier versus premier quartile
**: (4-7 jours/semaine vs <1jour/semaine)
F : Femmes, H : Hommes
Rouge : association positive, Noir : association inverse

Tableau 2 : Etudes réalisées sur l'association entre la consommation de charcuterie et la mortalité

de déterminer si le fer héminique peut expliquer l'augmentation de risque de décès lié à la consommation de viande rouge ou de charcuterie.

2. Epidémiologie de la mortalité

Le taux de mortalité en France en 2013, est de 8,7 pour 1000 habitants (9). Les principales causes de décès en France sont les maladies cardiovasculaires (30% des décès en 2012) et le cancer (29,6% des décès en 2012) (10).

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer chez l'homme (21 326 décès en 2012) devant le cancer colorectal (9 275 décès en 2012) et le cancer de la prostate (8 876 décès en 2012). Chez la femme, le cancer du sein se situe au premier rang (11 886 décès) devant le cancer du poumon (8 623 décès en 2012) et le cancer colorectal (8 447 décès) (11).

Les maladies cardiovasculaires regroupent plusieurs pathologies. Les cardiopathies ischémiques ou maladies coronariennes (infarctus du myocarde) : 7,1% des décès en France et 37% des décès « cardio-vasculaires » en 2008, les maladies cérébro-vasculaire (accident vasculaire cérébral) : 6,1 % de l'ensemble des décès et 32 % des décès « cardio-vasculaires » en 2008, les maladies de l'aorte et des artères, y compris l'hypertension et les maladies cardiovasculaires périphériques et les autres maladies cardio-vasculaires (Cardiopathie congénitale, cardiopathies rhumatismales, cardiomyopathies, arythmies cardiaques, maladies veineuses thromboemboliques ou MVTE) (4).

3. Viande rouge, charcuterie et mortalité

Plusieurs études sur le lien entre la consommation de viande rouge et de charcuterie et la mortalité ont été publiées, un résumé de ces études est présenté annexe VII. Les tableaux 1 et 2 donne un aperçu des résultats obtenus pour la viande rouge (tableau 1) et pour la charcuterie (tableau 2). Une méta-analyse réalisée par Larsson *et al*. en 2013, a montré une augmentation de la mortalité totale de 12% pour 50 g/jour de charcuterie (1). En revanche, dans cette méta-analyse la consommation de viande rouge n'était pas associée à la mortalité totale (13). Une autre méta-analyse réalisée par Abete *et al*.en 2014 a montré une augmentation de la mortalité par maladies cardiovasculaires associée à une consommation de 100 g/jour de viande rouge de 16% (13). Cette méta-analyse a également mis en évidence une association positive entre la mortalité totale et par maladies cardiovasculaires et la consommation de 50 g/jour de charcuterie.

4. Les facteurs de risque – Cancers et maladies cardiovasculaires

D'après une étude de 2009 de l'OMS, le tabac serait la première cause de décès par maladies cardiovasculaires. L'OMS estime que 10% des maladies cardiovasculaires seraient dues au tabac (14). L'inactivité physique est également l'un des principaux facteurs de risque de mortalité par maladies cardiovasculaires. Chez les adultes, pratiquer 150 minutes de sport modéré chaque semaine réduirait le risque de maladies cardiaques ischémiques d'environ 30% et le risque de diabète de 27% (15).

L'alcool, consommé en quantités excessives, favorise fortement le développement de maladies cardiovasculaires. Toutefois, plusieurs études montrent qu'une consommation modérée et régulière d'alcool est associée à une diminution du risque global de survenue de ces maladies (16). L'obésité est également un facteur de risque important de maladies cardiovasculaires (15). Le tabagisme, la consommation d'alcool et une alimentation déséquilibrée font également partie des principaux facteurs de risque de cancer (17).

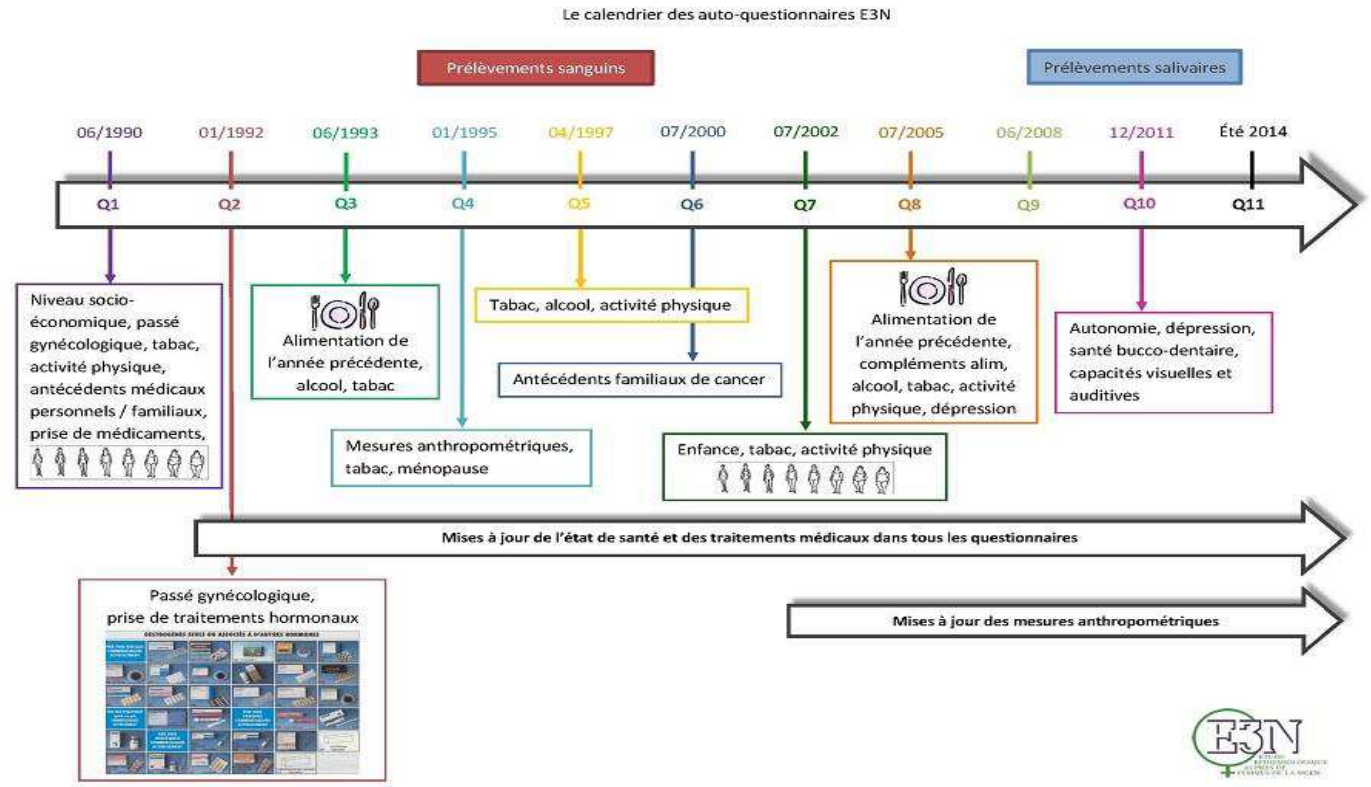


Figure 1 : Calendrier des auto-questionnaires E3N

Questionnaires	Thèmes principaux du/des questionnaire(s)
Q_1	Caractéristiques anthropométriques à différentes périodes de la vie, l'activité physique, le niveau d'études et l'activité professionnelle, la vie reproductive, la consommation de tabac et l'état de santé.
Q_2	Historique détaillé des grossesses, la stérilité et la prise de traitements hormonaux, de contraceptifs oraux ou de traitements substitutifs de la ménopause, état de santé.
Q_3	Alimentation de l'année précédente et état de santé.
Q_4	Mesures anthropométriques (le tour de taille, le tour de hanche...), état de santé.
Q_5-Q_{10}	Mise à jour des informations évoluant au cours du temps telles que les mesures anthropométriques, la consommation de tabac, la prise de traitements hormonaux et le statut ménopausique, état de santé.

Tableau 3 : Thèmes principaux abordés par les questionnaires de l'étude E3N
(Source: http://www.e3n.fr)

5. Objectifs du stage

Au cours de mon stage, je me suis concentrée sur deux objectifs principaux. Le premier consistait à étudier le lien entre la consommation de viande rouge et charcuterie et la mortalité, toutes causes confondues et causes-spécifiques. Le deuxième objectif était de comprendre l'impact du fer héminique sur le risque de mortalité, notamment le risque de mortalité par cancer.

IV. Méthodes

1. La cohorte E3N

1.1. Présentation de l'étude E3N

Cette étude épidémiologique est une enquête de cohorte prospective portant sur environ 100 000 femmes françaises volontaires nées entre 1925 et 1950, adhérentes à la MGEN (Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale). Depuis début 1990, les femmes remplissent des auto-questionnaires tous les 2 à 3 ans concernant leur état de santé et leur mode de vie.

E3N est la composante française d'EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), vaste étude européenne coordonnée par le Centre International de Recherches sur le Cancer (CIRC) portant sur 500 000 européens, hommes et femmes, dans 10 pays. Ces deux cohortes constituent des bases de données uniques pour étudier les facteurs de risque individuels dans de grandes populations.

1.1. Données disponibles

Dix questionnaires ont été envoyés entre juin 1990 et décembre 2011. Chaque questionnaire abordait des thèmes variés tels que l'alimentation, la prise de traitements ou encore la consommation de tabac ou d'alcool (tableau 3). Certains thèmes tels que l'état santé des femmes de la cohorte se retrouvent dans chaque questionnaire et permettent ainsi d'avoir un suivi complet des femmes sur plus de 20 ans. La frise (figure 1) résume les dates d'envoi des différents questionnaires, ainsi que les différents thèmes abordés.

2. La population d'étude

2.1. Critères d'inclusions et motifs d'exclusions

Plusieurs femmes ont été exclues de notre étude pour les motifs suivants :

-Les femmes n'ayant pas répondu au questionnaire alimentaire Q3 (n= 21 154)
-L'absence de suivi après Q3 (n=4 245)
-Les femmes dont la date de décès est inconnue (n=8)
-Femmes ayant des apports énergétiques extrêmes (n=1466)

2.1. Période de suivi

Les données alimentaires ont été recueillies au questionnaire Q3, la date d'inclusion correspond donc à la date d'envoi de ce questionnaire, en juin 1993. D'autre part les données sur la mortalité étant disponibles jusqu'au questionnaire Q9, la date de fin d'étude choisie est juin 2008, date d'envoi de ce questionnaire. Ainsi la période d'étude va de Q3 à Q9, ce qui correspond à un suivi de 13,6 années.

2.2. Critères d'inclusions et motifs d'exclusions

Plusieurs femmes ont été exclues de notre étude pour les motifs suivants :

- Les femmes n'ayant pas répondu au questionnaire alimentaire Q3 (n= 21 154)
- L'absence de suivi après Q3 (n=4 245)
- Les femmes dont la date de décès est inconnue (n=8)
- Femmes ayant des apports énergétiques extrêmes (n=1 466)

L'élimination des apports énergétiques extrêmes permet d'améliorer la précision de l'estimation. Au total, 72 254 femmes ont été prises en compte dans la présente analyse. Parmi cette population, 2887 cas de décès ont été recensés dont 1782 par cancer, 213 par maladies cardiovasculaires, et 892 par autres causes.

3. Choix des variables d'intérêt

En épidémiologie l'objectif est d'étudier les liens entre des expositions (consommation de viande, exposition au soleil..) et un évènement d'intérêt (mortalité, incidence de maladies…). Ici nous entendons par variable d'intérêt l'exposition dont nous cherchons à déterminer si elle est liée ou non à l'évènement d'intérêt.

Notre premier objectif est de déterminer s'il existe une association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie (variables d'intérêt) et la mortalité (évènement d'intérêt). Notre étude vise à étudier l'impact à la fois qualitatif de la viande, ce qui implique qu'il faut définir précisément ce que nous entendons par « viande rouge » et « charcuterie », et quantitatif, c'est-à-dire déterminer à partir de quelle quantité de viande (viande rouge et/ou charcuterie) le risque de décès augmente.

Les définitions de la viande rouge et charcuterie varient selon la littérature. Nous avons choisi de prendre les définitions du WCRF (World Cancer Research Fund) (17) :

-La **viande rouge** regroupe le bœuf, le porc, l'agneau, le cheval, les abats et les foies (agneau, veau, porc, génisse, volaille).
-La **charcuterie** regroupe le jambon, le saucisson, le chorizo, la rosette, le salami, la mortadelle, les pâtés et les terrines, le jambon cuit, les lardons fumés ou non, les saucissons à cuire, et les saucisses.
-La **viande rouge totale** correspond à la somme de la viande rouge et de la charcuterie.

L'aspect quantitatif est quant à lui pris en compte à travers le codage des variables. Chaque variable d'intérêt a été découpée en quartiles, le premier quartile représentant les plus petits consommateurs de viande et le dernier les plus gros consommateurs. Les quartiles permettent de regrouper les individus par classe de consommation. Ils sont très utilisés pour décrire les variables nutritionnelles, en raison de la difficulté à estimer les apports réels.

Nous souhaitions également comprendre les mécanismes liés à l'association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie et l'augmentation potentielle de la mortalité. Nous avons donc étudié l'association entre le fer héminique contenu dans ces viandes et la mortalité. Pour cela trois variables d'intérêts ont été définies :

-le **fer héminique non nitrosylé** : Il correspond au fer qui n'a pas subi de nitrosylation (cf III.1.1), et se trouve principalement dans la viande rouge non transformée.

-le **fer héminique nitrosylé** : Il est produit lors de réactions de nitrosylation. Cette réaction a lieu suite à l'ajout dans la charcuterie de nitrites et de nitrates (cf III.1.1). Il se trouve donc principalement dans la charcuterie.

-Le **fer héminique total** : Somme des deux types de fer héminique

4. Choix des variables d'ajustement

4.1. Méthodes et critères de sélection

Afin de sélectionner les facteurs de risque potentiels, c'est-à-dire les variables d'ajustement de notre modèle principal, nous avons d'abord identifié les variables d'ajustement que l'on retrouve le plus fréquemment dans la littérature. Nous nous sommes ensuite intéressés à celles qui apparaissaient moins fréquemment, mais dont la signification pouvait être pertinente dans le cadre de notre sujet. Le calcium par exemple, apparait peu dans les modèles trouvés dans la littérature, or celui-ci « chélaterait » le fer héminique dans le tractus intestinal (18). S'il s'avère que le fer héminique a un impact sur la mortalité, il pourrait être intéressant de la prendre en compte comme facteur de confusion potentiel.

Une tâche plus délicate était le choix du questionnaire pour chaque variable d'ajustement. Lorsqu'une même variable est présente à plusieurs questionnaires, nous avons la possibilité de la prendre avant, pendant ou après l'inclusion (= date à partir de laquelle les femmes sont suivies). Les variables peuvent également être prises dépendant du temps (la consommation de tabac par exemple varie au cours du temps). Pour répondre à cette question, nous pouvons utiliser un **diagramme causal** (19) .

Un diagramme causal est un outil graphique qui permet la visualisation des relations causales entre les variables d'un modèle de cause à effet. Le diagramme causal nous aide dans le choix des variables d'ajustements et permet de détecter les biais de confusion potentiels.

Un biais de confusion dépendant du temps doit être suspecté quand :

- La covariable dépendante du temps (ex: hypercholestérolémie) est :

  - Associée à la variable réponse (ou évènement d'intérêt) (ex: décès)
  - Associée à l'exposition d'intérêt (ex: viande)

- et, l'exposition d'intérêt est un prédicteur de la covariable (ex : viande sur IMC) (20)

Si une variable valide ces deux critères alors elle ne peut pas être prise dépendante du temps car cela entrainerait un biais de confusion. Si une variable prise au questionnaire X, postérieure au questionnaire d'inclusion, n'est pas une conséquence de notre exposition d'intérêt, nous pouvons alors **ajuster** sur cette variable. La figure 2 présente le diagramme causal de notre étude. Pour les variables alimentaire (viande, fruits et légumes..) la question ne se pose pas, nous avons seulement les données au questionnaire Q3. En revanche pour d'autres variables, le choix du questionnaire ou le choix de prendre en compte la variable dépendante du temps n'est pas toujours aisé.

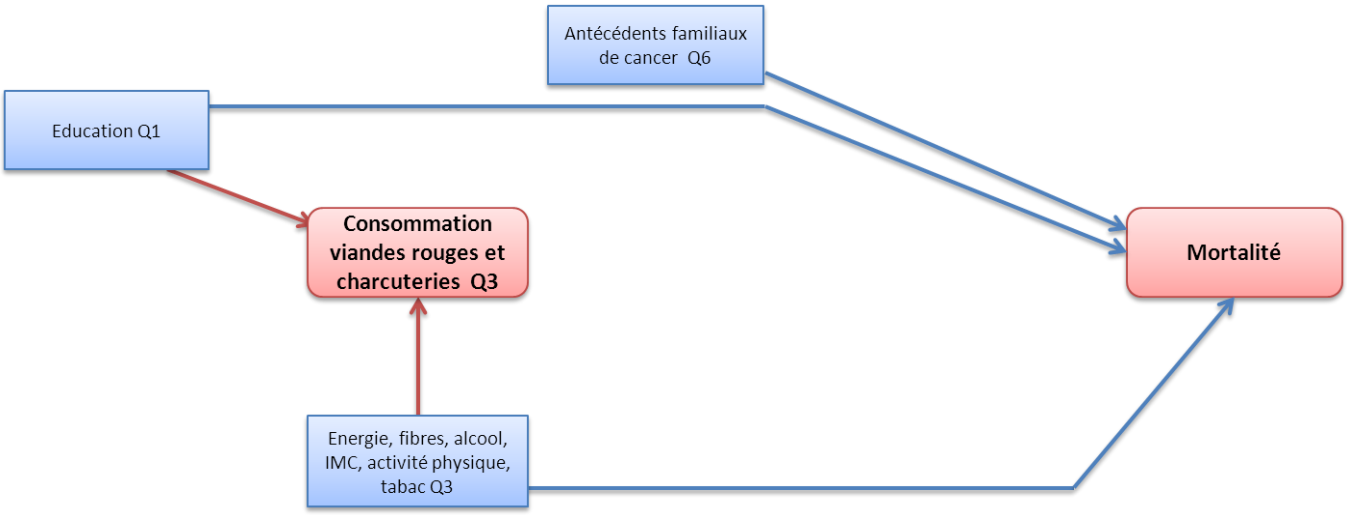


Figure 2 : Diagramme causal de l'association entre la viande rouge et la charcuterie et la mortalité

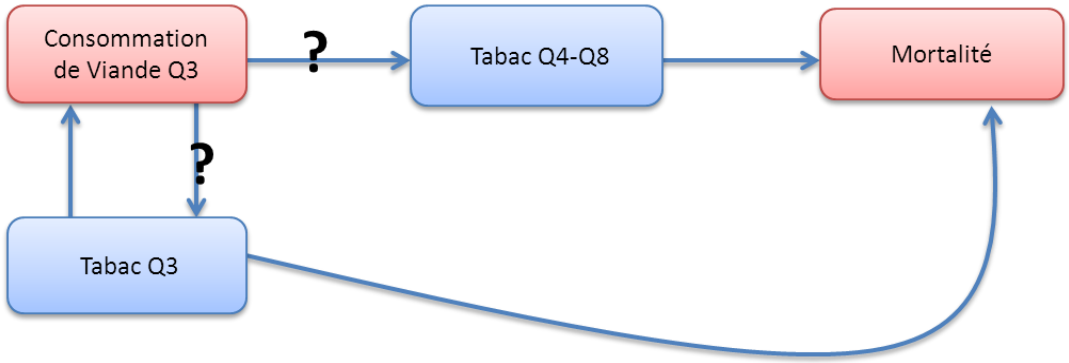


Figure 3 : Diagramme causal : Cas de la variable tabac

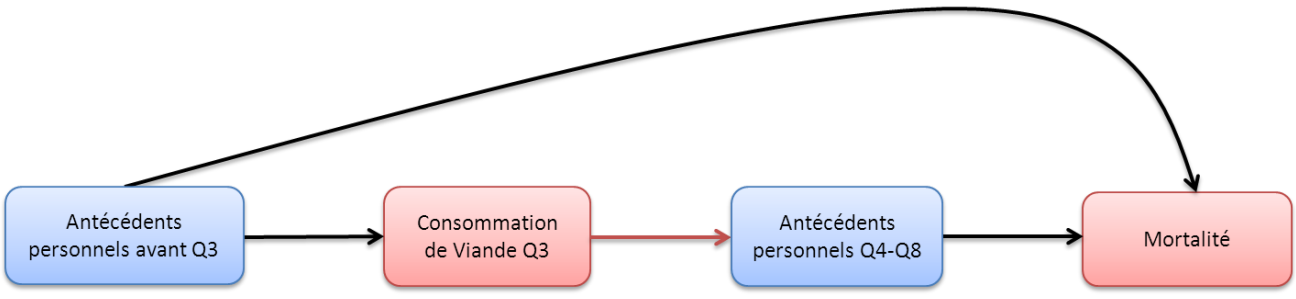


Figure 4 : Diagramme causal : Cas de la variable antécédents personnels de maladies

La variable *tabac*

Pour cette variable, deux possibilités s'offrent à nous : prendre en compte la covariable *tabac* à l'inclusion (Q3) ou bien la prendre en compte comme variable dépendante du temps. En effet, il pourrait être intéressant d'ajuster le modèle sur l'évolution de la consommation de tabac au cours du temps, car il peut arriver que celle-ci varie au cours de la période de suivi. D'autre part, si le tabac peut réduire l'appétit et donc la consommation de viande rouge, la consommation de viande rouge, elle, n'influe pas a priori sur la consommation de tabac, donc nous supposons qu'il n'y pas de lien causal : *viande* → *tabac* (flèches avec point d'interrogation figure 3). Ainsi, nous nous retrouvons dans le cas où, n'étant pas une conséquence de la variable d'exposition, cette variable pourrait être prise comme une variable dépendante du temps. Toutefois, nous ne pouvons jamais être sûrs qu'il n'y ait pas d'association causale *viande* → *tabac*, c'est pourquoi afin d'éviter tout biais de confusion, nous avons gardé dans notre modèle principal la variable à l'inclusion (en bloquant le chemin causal, nous évitons tout risque d'ajuster sur la conséquence d'une exposition, en effet par exemple un mode de vie dans lequel les femmes fument et font peu d'activité physique, est souvent associé à une consommation plus importante de viande rouge).

La variable *antécédents familiaux de cancer* (définition de la variable voir § IV.3.2)

Encore une fois deux choix sont possibles : prendre le questionnaire Q1, ce qui empêche tout biais de confusion, car la variable prise à ce questionnaire est antérieure Q3, elle ne peut donc pas être une conséquence de l'exposition. Ou la prendre au questionnaire Q6, sachant que les informations sont plus complètes. La variable *antécédents familiaux de cancer* n'est pas une conséquence de notre exposition d'intérêt (figure 2) (manger de la viande ne va pas modifier nos antécédents familiaux). Nous pouvons donc ajuster sur la variable *antécédents familiaux de cancer* à Q6 sans risque de bais de confusion.

La variable *antécédents personnels de maladies* (définition de la variable voir § IV.3.2)

Enfin, contrairement à la variable *tabac*, les *antécédents personnels de maladies* pris après le questionnaire d'inclusion (Q3) sont une conséquence possible de la consommation de viande (flèche rouge figure 4). Ces facteurs de confusion ne peuvent donc pas être pris en fonction du temps. Toutefois, si les antécédents personnels de maladies ne peuvent pas être pris après Q3, il est important d'ajuster sur *antécédents personnels de maladies avant Q3*, car il y a de fortes chances qu'une femme qui développe par exemple un diabète avant Q3 change son régime alimentaire (au questionnaire Q3).

Mais, ajuster sur *les antécédents personnels de maladies* développées avant le questionnaire Q3 soulève un autre problème. D'un côté, le risque de décès est plus important s'il y a eu un cancer avant Q3, il faut donc ajuster sur ces antécédents, sinon il risque d'y avoir un biais de confusion. Mais ajuster sur cette variable peut introduire un biais de classement, puisque les femmes à l'inclusion n'ayant pas le même âge, certaines femmes ont plus de risque d'avoir un cancer avant Q3 que d'autres. En conséquence, il existe une interaction significative entre les variables « antécédents personnels de maladies avant Q3 » et l'échelle de temps, ce qui ne respecte pas l'hypothèse de proportionnalité des risques du modèle de Cox (modèle présenté au §IV.5.3). Afin de remédier à ce problème, nous avons choisi de stratifier sur les *antécédents personnels avant Q3*, solution qui permet de le prendre en compte dans les analyses tout en respectant les hypothèses du modèle.

4.2. Variables d'ajustement principales sélectionnées

Nous avons finalement choisi de garder dans nos analyses principales les covariables suivantes :

L'Energie totale (sans l'énergie apportée par alcool) (kilocalories/jour) : La consommation d'énergie apportée par les protéines, les glucides et les lipides était disponible dans le questionnaire alimentaire de 1993. Son apport en calories est égal à 4 fois la consommation de protéines en grammes/jour + 4 fois la consommation de glucides en grammes par jour (un gramme de protéines et un gramme de glucides équivalent à 4 kilocalories) + 9 fois la consommation de lipides en grammes par jour (un gramme de lipides équivaut à 9 kilocalories).

Le statut tabagique : Les données sur le statut tabagique ont été recueillies à chaque questionnaire. Trois catégories ont été créées (« Non fumeuse », « Ancienne fumeuse » et « Fumeuse »).

La consommation d'alcool : La consommation d'alcool était disponible dans le questionnaire alimentaire Q3. La variable alcool est exprimée en gramme par jour. Cette variable a été divisée en 4 catégories : 0,]0 – 10],]10 – 20], 20 <.

L'Indice de Masse Corporel (IMC) : il correspond au rapport poids/taille² (kg/m²). La taille et le poids étaient disponibles pour tous les questionnaires de Q3 à Q9. Trois catégories ont été créées : (< 18,5 : maigreur, [18,5 – 25[: normal, ≥ 25 : surpoids ou obésité). Ce choix se veut pragmatique, en effet peu de femmes dans notre cohorte sont obèses ou en surpoids donc nous avons regroupé ces deux modalités.

L'activité physique : Les données sur l'activité physique ont été recueillies à partir des premier, troisième, cinquième et septième questionnaires. Afin de pouvoir comparer des types d'activité physique différents, les heures/semaine ont été converties en équivalent métabolique d'effort physique (« metabolic equivalent task hour per week : MET h/w). Le MET est une unité universelle qui permet de fournir une estimation du niveau d'activité physique. Le MET s'interprète comme un ratio entre la consommation d'énergie (kilocalories) durant 1 heure d'activité et la consommation d'énergie durant une heure de repos.

Le niveau d'étude : Le niveau d'étude était disponible dans le questionnaire Q1. Six modalités étaient proposées pour le niveau d'étude: « pas d'étude », « certificat d'études », « BEPC-CAP », « Bac à Bac+2 », « Bac+3 à Bac+4 » et « au moins Bac+5 ». Ces modalités ont été regroupées afin d'obtenir une variable à deux catégories (« niveau inférieur ou égal à Bac + 2 » et « niveau supérieur à Bac +2 »).

Les fruits et légumes : Cette variable est en gramme par jour. Elle était disponible dans le questionnaire alimentaire Q3.

Les acides gras saturés : Cette variable est en gramme par jour. Elle était disponible dans le questionnaire alimentaire Q3.

Les variables quantitatives *énergie totale*, *activité physique*, *fruits et légumes* et *acides gras saturés* ont ensuite été divisées en quartiles.

Les variables antécédents familiaux et personnels

Nous avons deux types de variables :

- Les *variables antécédents personnels avant l'inclusion*.

	numéro identifiant de la femme	KCALSA	tabac3	ALCOOL corrige (g ethanol/100g)	DATEQ3VE	imcq3	act_phyq3	etude	FIBR	AGS	kinv	mcv_p
1	100030	1488.5055687	0	11.88	15JUL1993	24.03	30.938	1	38.743	21.289	0	0
2	100035	2115.0098313	0	0.67	15JUL1993	24.91	26.285	1	46.592	36.544	0	0
3	100056	2737.2542579	0	3.62	15OCT1995	20.55	33	1	72.217	32.865	0	0
4	100060	2124.0699129	0	0.00	15JUL1993	26.56	25.969	1	60.319	25.023	0	1
5	100065	1495.6263827	0	21.07	15SEP1995	31.24	55.969	1	49.776	20.376	0	1
6	100067	1635.454747	1	33.85	15JAN1997	26.53	7.5	1	50.048	33.967	0	1
7	100071	1351.7576927	1	47.92	15JUL1993	26.67	95.5	1	55.77	19.392	0	1
8	100088	2177.8752798	2	2.84	15JUL1993	22.48	20.419	1	66.075	36.93	0	0
9	100097	1791.1096734	0	20.39	15JUL1993	26.56	27	1	89.445	30.049	0	1
10	100100	2477.2190884	0	24.40	15JUL1993	20.57	91.75	1	44.661	46.894	0	0
11	100103	2434.7777631	2	13.73	15JUL1993	19.95	253.01	1	83.332	42.912	0	1
12	100104	1499.0079382	0	0.00	15JUL1993	22.77	0.469	0	52.888	20.664	0	0
13	100106	2229.8931925	0	0.00	15JUL1993	19.57	55.376	1	66.424	45.403	0	1
14	100162	1513.437656	0	1.97	15AUG1995	25.51	49.5	1	20.257	35.566	0	0
15	100168	2567.0988191	2	34.49	15AUG1993	21.8	41.628	1	53.411	36.506	1	0
16	100173	2567.8906072	0	4.35	15JUL1993	20.7	43.969	0	61.837	45.414	0	0
17	100178	3422.32796	0	5.86	15JUL1993	32.42	54.938	1	95.84	51.682	0	1
18	100179	2806.9183407	2	11.04	15AUG1993	20.57	14.35	1	44.637	46.184	0	1
19	100200	1853.8390247	2	0.94	15JUL1993	27.34	15	1	59.995	22.664	0	0
20	100204	2516.2290904	0	0.63	15JUL1993	23.56	43.938	1	49.548	42.878	0	0
21	100205	1991.8980171	0	5.69	15AUG1993	19.63	40.533	1	33.656	30.593	0	1
22	100211	2816.616324	2	21.37	15JUL1996	19.63	29.814	1	70.21	41.598	0	0
23	100226	2458.1319879	0	20.91	15SEP1993	25.08	68.969	1	71.196	51.837	0	1
24	100227	2466.604853	2	0.69	15JUL1993	21.48	54.438	1	65.1	47.837	0	0
25	100233	1905.5475517	0	21.43	15JUL1993	23.34	422.814	1	39.4	23.531	0	0
26	100247	1887.7404118	0	19.88	15SEP1993	24.13	44.907	0	65.157	32.696	0	1
27	100263	1731.6810435	2	14.20	15AUG1993	21.45	33.188	1	40.086	24.904	0	1
28	100279	2257.2165846	2	10.69	15SEP1996	20.7	56.876	1	41.395	34.861	0	1
29	100284	2801.2495484	0	1.20	15NOV1994	22.31	156.219	1	35.436	55.834	0	0
30	100288	1239.0948082	0	3.00	15JUL1993	26.2	5.814	1	40.073	18.314	0	1
31	100292	2105.5251877	2	4.88	15JUL1993	22.04	85.469	1	46.946	33.047	0	1
32	100294	2186.7948125	2	28.29	15JUL1993	21.3	122.626	1	56.71	36.872	0	1
33	100330	1863.9486019	0	4.97	15JUL1993	19.92	57.633	1	65.817	32.634	0	1
34	100332	3074.548976	0	3.35	15JUL1993	23.07	85.5	1	69.398	46.172	0	0
35	100334	2033.6628835	0	0.00	15AUG1994	20.58	75.19	1	75.645	42.456	0	1
36	100342	1953.5996277	1	1.03	15SEP1993	23.05	37.5	1	61.686	36.052	0	1
37	100358	1665.1743292	2	1.18	15AUG1993	21.05	330	1	44.887	27.037	0	0
38	100361	2368.2990431	0	7.10	15AUG1994	22.32	12.969	1	45.505	34.163	0	0

Figure 5 : Extrait de la table de données sous SAS de l'étude de l'association entre consommation de viande rouge charcuterie et mortalité.

Il y en a trois : la variable *antécédents personnels de maladies cardiovasculaires*, la variable *antécédents personnels de cancer*, et la variable *antécédents personnels de diabète*. Ces variables sont binaires, les individus ayant la valeur 1 sont ceux qui ont déclaré être atteints de la maladie avant l'envoi du questionnaire Q3, i.e. avant juin 1993. Les autres individus sont considérés comme n'ayant pas d'antécédents personnels des maladies ci-dessus.

Pour construire la variable *antécédents personnels de MCV*[1], différentes variables qui répondent à la définition de ces pathologies et qui ont pu être récoltées auprès des femmes d'E3N, ont été réunies. Cette variable regroupe : les infarctus, les AVC[2], l'hypertension, et les MVTE. Prendre en compte une seule variable résumant l'ensemble des types de maladies cardio-vasculaires, permet de prendre en compte l'information souhaitée tout en gardant un modèle parcimonieux

- *La variable antécédents familiaux*.

Les antécédents familiaux de MCV et de diabète présentaient beaucoup de données manquantes, c'est pourquoi nous n'avons gardé que la *variable antécédents familiaux de cancer*. Cette variable est disponible au questionnaire Q1 et Q6. Nous avons pris la variable à Q6. Les données manquantes dans le questionnaire Q6 ont été remplacées par les données récoltées au questionnaire Q1. C'est une variable binaire, les individus ayant la valeur 1 ont dans leur famille (au premier degré i.e. les parents et les frères et sœurs) au moins une personne atteintes d'un cancer. Les individus ayant la valeur 0 n'ont aucun membre de leur famille atteint d'un cancer.

5. Méthodologie statistique

5.1. Table définitive

Une visualisation d'un extrait du jeu de données est présentée figure 5. Toutes les analyses ont été réalisées sur le logiciel SAS 9.3.

5.2. Statistiques descriptives

Plusieurs analyses ont été réalisées afin de caractériser notre population d'étude. Dans un premier temps, des nous avons décrit notre population de manière générale et selon leur consommation de viande. Dans un second temps, une ACP a permis d'étudier les corrélations entre variables, tandis que des tests de comparaison de moyenne nous ont permis d'identifier des différences de consommation de viande selon certaines covariables.

[1] : Maladies cardiovasculaires, [2] : Accident vasculaire cérébral

5.3. Statistiques analytiques

Dans le cas d'études prospectives, ce sont principalement des modèles de Cox multivariés qui sont utilisés.

5.3.1. Modèle de Cox

Le modèle de Cox est la méthode statistique la plus utilisé dans le cadre de l'analyse des données de survie en épidémiologie, notamment dans le cas d'étude de cohorte. Ce modèle fut inventé à la fin du 18^{e} siècle et tire son nom du célèbre statisticien David Cox.

Il se rapproche des modèles de régression classique puisqu'il tente de relier un événement (incidence d'une maladie, réponse à un traitement, décès…) à des variables explicatives. Le modèle de Cox est un modèle semi-paramétrique. Il s'applique à toute situation où l'on étudie **le délai de survenue d'un événement**. Pour chaque sujet, la date d'inclusion dans l'étude et l'état par rapport à l'événement étudié (malade ou non, décédé ou non…) sont connus. Les sujets pour lesquels nous ne connaissons pas l'état à la date de fin de l'étude constituent des données censurées. Les variables d'ajustement peuvent représenter des facteurs de risque, des traitements, des caractéristiques intrinsèques au sujet. Dans notre étude, les variables considérées sont les variables principales (consommation de viande rouge et de charcuterie) et les variables d'ajustements décrites au § VI.3.2.

Le modèle de Cox permet d'exprimer le **risque instantané h(t) de survenue de l'événement** en fonction de l'instant t et des variables X_i. Le risque instantané de survenue de l'événement $h(t, X_1, X_2, ..., X_p)$ représente **la probabilité d'apparition de l'événement dans un intervalle de temps [t, t+dt] sachant que l'événement ne s'est pas réalisé avant l'instant t**. Le modèle de Cox exprime $h (t, X_1, X_2, ...,X_p)$ sous la forme :

$$[\ h(t,X_1,X_2, ...,X_p) = h_0(t)\ \exp(\Sigma\beta_i X_i)\ ],$$

Le risque instantané se décompose en deux termes dont l'un dépend du temps t et l'autre des variables X_j. $h_0(t)$ représente le risque de base de survenue de l'évènement. C'est l'association entre les variables X_*et la survenue de l'événement considéré qui est l'intérêt central du modèle.

Le modèle est estimé en utilisant le principe du maximum de vraisemblance avec quelques modifications, la fonction utilisée est appelée **la vraisemblance partielle**. Comme le terme $h_0(t)$ ne nous intéresse pas, il n'est pas estimé, nous minimiserons donc une log-vraisemblance partielle pour déterminer les paramètres β_j :

$$[\ \log[L(\beta)] = \Sigma_{i=1..n}\ \beta X_i - \log[\Sigma_{j=t(j)\geq t(i)}\ \exp(\beta X_j)\ ]$$

Contrairement à la régression linéaire, une solution analytique exacte n'existe pas. Il est donc nécessaire d'utiliser un algorithme itératif. L'algorithme Newton-Raphson est souvent utilisé.

Le traitement des variables qualitatives se fait en utilisant un *tableau disjonctif complet*. L'une des modalités de chaque variable doit être supprimée lors de l'estimation pour éviter la dépendance des variables. L'impact des autres modalités se fait relativement à cette première modalité omise.

5.3.2. Hypothèses du modèle de Cox

Le modèle de Cox doit vérifier deux hypothèses :

-La log-linéarité

-La proportionnalité des risques (hypothèse HRP)

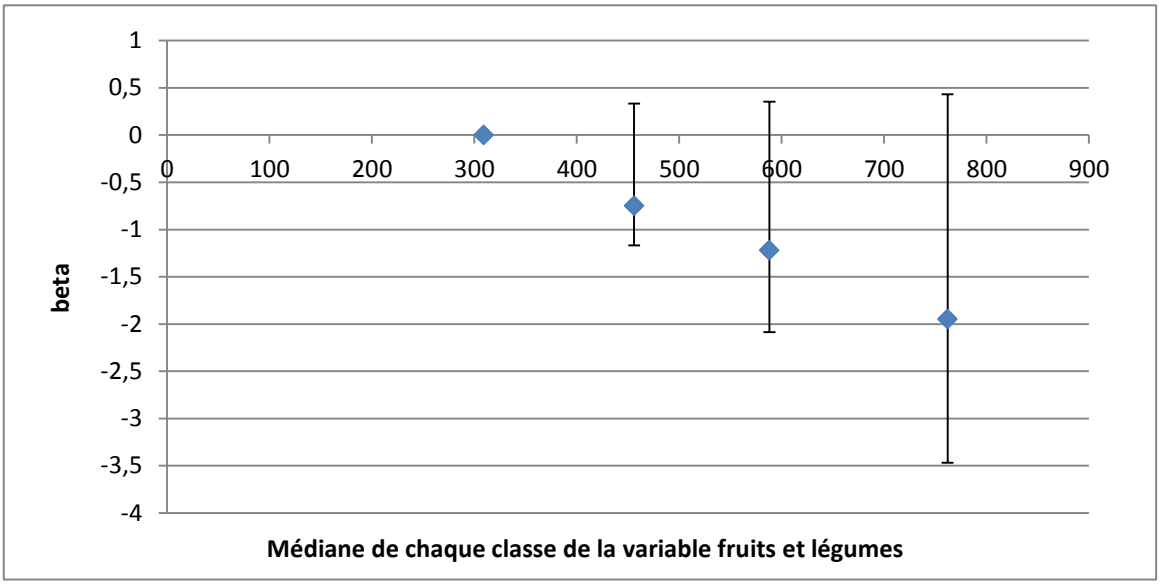


Figure 6 : Vérification de la log-linéarité de la variable fruits et légumes

5.3.2.1. Hypothèse de log-linéarité du modèle de Cox

Par définition du modèle de Cox, le risque relatif correspond au risque associé à une augmentation d'une unité de la variable, quelques soit le codage de cette dernière. Cette définition implique qu'unevariable continue doit être linéaire pour que l'interprétation des coefficients ait un sens. Si la variable continue ne vérifie pas cette **hypothèse de log-linéarité**, il faut la coder en classes pour pouvoir l'inclure dans le modèle (21).

Cas des variables quantitatives

Une grande partie des variables d'ajustement du modèle sont quantitatives : *alcool*, consommation de *viande rouge* et de *charcuterie*, *fruits et légumes*… Afin de vérifier l'hypothèse de linéarité, chaque variable continue est transformée en variable qualitative ordinale à k classes, k variables indicatrices sont créées à partir de cette variable. La linéarité entre les coefficients des variables indicatrices et la variable quantitative initiale est ensuite testée.

Pour tester la linéarité, la médiane de chaque classe, et d'autre par les coefficients béta du modèle de Cox associés à chaque variable indicatrice sont calculés. Le graphe des béta en fonction des médianes de chaque classe est ensuite tracé (figure 6). Si la linéarité est vérifiée, la variable peut alors être incluse en continu dans le modèle. En l'absence de linéarité, nous inclurons dans le modèle les variables indicatrices et non la variable continue. Une autre possibilité pour tester la linéarité est d'inclure dans le modèle de Cox une variable continue crée à partir des médianes de chaque classe (i.e. dans une variable à seulement 4 valeurs distinctes, les 4 valeurs des médianes), et de vérifier ensuite si le coefficient de linéarité de cette variable est significatif en se référant à la probabilité critique p de Tendance[3].

Tous les coefficients de linéarité des variables de notre modèle, excepté celui de l'*énergie totale*, étaient significatifs.

Cas des variables qualitatives

Tout comme les variables continues, certains types de variables qualitatives doivent vérifier une hypothèse de linéarité pour être inclues dans le modèle.

Traitements des variables qualitatives ordinales

Vérifier la linéarité d'une variable qualitative ordinale à k classes, revient à vérifier la linéarité des coefficients β (béta=Ln (RR) associés à chacune des variables indicatrices de cette même variable), avec les modalités de la variable initiale. Prenons la variable *niveau d'étude* qui possède 3 modalités : niveau inférieur au bac, bac à bac+2, supérieur à bac +2. Une fois nos 3 variables indicatrices créées, nous testons la linéarité. Si celle-ci n'est pas vérifiée, la variable qualitative ordinale ne peut pas être incluse telle quelle dans le modèle.

[3] En épidémiologie, la probabilité critique qui vérifie la linéarité entre la variable étudiée et le risque est appelée « **p de tendance** ». Pour chacune de nos analyses, elle est calculée et c'est cette probabilité qui nous permet de déterminer si l'association étudiée est significative ou non.

Deux solutions sont alors possibles :

- Ajouter dans le modèle les k-1 variables indicatrices correspondantes.
- Faire des regroupements de modalités et recoder en variable binaire.

Traitements des variables qualitatives nominales

Ces variables ne peuvent être directement introduites dans le modèle de Cox. Elles doivent être transformées au préalable en indicatrices. Prenons l'exemple de la variable *région* à k modalités : Ile de France, Bretagne, Alsace... Celle-ci est recodée en k variables indicatrices, une pour chaque région. Enfin nous incluons dans le modèle les k-1 variables indicatrices, en prenant comme référence par exemple la première variable indicatrice.

Pour résumer :

-Les variables *quantitatives* sont recodées en variables qualitatives ordinales, puis la linéarité de l'association avec cette nouvelle variable est vérifiée. (Test de log-linéarité).

-Les variables *qualitatives ordinales* ne peuvent figurer dans le modèle qu'à condition d'avoir vérifié également la condition de linéarité.

-Les variables *qualitatives nominales à k modalités* doivent être transformées en k variables indicatrices (variable binaire 0 ou 1).

-Les variables *binaires* peuvent être directement introduites dans le modèle de Cox

5.3.2.2. Hypothèse de proportionnalité des risques

Le modèle de Cox modélise le risque instantané d'un évènement pour un individu i (ou une population type i : fumeur, non-fumeur…) :

$$h_i(t) = h_0(t) \exp[\beta_1 x_{i1} + \ldots + \beta_k x_{ik}]$$

Le rapport des risques entre deux individus est :

$$h_i(t)/h_{i'}(t) = \exp[\beta_1(x_{i1} - x_{i'1}) + \ldots + \beta_k(x_{ik} - x_{i'k})]$$

Nous remarquons que le terme $h_0(t)$ a disparu, ce qui rend le rapport indépendant du temps. C'est pour cette raison que l'on parle de **modèle à risques proportionnels.** C'est pourquoi il est nécessaire de tester cette hypothèse de proportionnalité pour chaque covariable et vérifier si les fonctions de risques pour les différentes modalités d'une variable (fumeuse/ ex-fumeuse par exemple) sont proportionnelles et que leur rapport est indépendant du temps. Il existe plusieurs méthodes pour tester cette hypothèse, notamment des méthodes graphiques qui consistent à vérifier si les courbes de survie (sous la forme $\ln[-\ln(S(t)^4)]$) de chaque groupe sont parallèles. La méthode principalement utilisée par l'équipe consiste à introduire dans le modèle de Cox **l'interaction entre le temps et la**

[4] S(t) est la fonction de survie, elle correspond à la probabilité de « survivre », ie de ne pas subir l'évènement E (ici le décès), jusqu'à un moment t

variable d'intérêt considérée. Si cette dernière est significative, cela signifie que l'effet de la covariable sur le risque instantané dépend du temps, l'hypothèse n'est alors pas validée.

L'hypothèse a été testée pour chaque variable et aucune interaction avec le temps n'était significative, sauf pour la variable *antécédents personnels de maladies avant Q3*. L'hypothèse de proportionnalité des risques était donc respectée. Lorsque l'hypothèse de risques proportionnels n'est pas vérifiée, plusieurs solutions sont envisageables. Il est possible de stratifier le modèle et de calculer les risques instantanés pour chaque strate, ce que nous avons fait dans le cas des antécédents personnels de maladies avant Q3. Si l'hypothèse de risques proportionnels est respectée sur les sous-échantillons alors la vraisemblance partielle est estimée sur chacun d'eux et est ensuite sommé. C'est cette méthode que nous avons choisie pour ajuster sur les *antécédents personnels de maladies.*

5.3.3. Choix de l'échelle de temps

En général, l'échelle de temps utilisée dans le modèle de Cox est la durée de suivi des individus. Elle débute à l'inclusion des individus dans l'étude (ici à la date d'envoi du questionnaire Q3) et se termine lorsque les individus :

- ont subi l'évènement d'intérêt (atteint d'une maladie, décédé…)
- sont perdus de vue avant la date de point (date de fin de l'étude)
- n'ont pas réalisé l'évènement avant la date de point.

Dans les deux dernier cas, les individus sont dit « censurés ».

Toutefois, en épidémiologie, l'évènement d'intérêt étudié est souvent très lié à l'âge (maladies, décès…) (22), c'est pourquoi au lieu d'ajouter l'âge comme variable d'ajustement dans le modèle, il est possible de le prendre comme échelle de temps. De plus, selon les scientifiques Thiébaut et Bénichou, prendre la durée de suivi comme échelle de temps entrainerait des biais, qui subsisteraient malgré un ajustement sur l'âge (22). Ils recommandent donc fortement de choisir l'âge comme échelle de temps.

5.3.4. Variables dépendantes du temps

Le modèle de Cox offre la possibilité de prendre en compte la variation de certaines variables en fonction du temps. Nous avons vu au paragraphe sur les diagrammes causaux (§ IV.4.1), que la variable tabac était la seule de notre modèle pouvant être prise dépendante du temps. Ainsi, c'est ce que nous avons réalisé dans un second modèle de Cox, identique au premier, excepté pour cette variable.

Pour cela, nous avons créé une table sas qui regroupe les valeurs des variables *tabac* des questionnaires Q3 à Q8 pour chaque femme. La variable *tabac* de chaque questionnaire était composée de trois modalités : Non fumeuse, Fumeuse, Ex-fumeuse. Ensuite, l'utilisation d'une macro qui « met à jour » les informations des femmes d'un questionnaire à l'autre, a permis de créer un tableau avec pour chaque questionnaire trois indicatrices (non fumeuse, fumeuse, et ex fumeuse). Cette macro est directement introduite dans le modèle ainsi que deux des indicatrices. De cette manière, le modèle prend en compte le statut de fumeur de chaque questionnaire pour chaque femme.

Les résultats sont présentés partie V.

5.3.5. Traitement des données manquantes

Lors d'enquête épidémiologique de cohorte, les données manquantes sont fréquentes. En effet, les questionnaires sont longs, relativement complexes et leur caractère auto-administré augmente inévitablement les erreurs (23). Toutefois ces données manquantes ne peuvent pas systématiquement donner lieu à l'exclusion des individus concernés. Les effectifs seraient fortement réduits, ce qui diminuerait considérablement la puissance des tests. De plus, cela risquerait d'introduire un biais, puisque la cause de non réponse peut être liée à l'exposition ou à l'évènement d'intérêt. Il faut donc trouver des méthodes adaptées pour garder ces individus, tout en gérant au mieux les données manquantes.

Le choix de la méthode de gestion des données manquantes dépend de la taille du biais susceptible d'être induit. En épidémiologie, il est courant de considérer qu'en dessous de 5% de données manquantes, les risques de biais sont suffisamment faibles, pour justifier l'utilisation de méthodes assez simples telles que l'imputation à la moyenne ou au mode (23). Dans notre étude toutes nos variables d'ajustement présentaient moins de 5% de de données manquantes. Nous avons donc choisi d'imputer par la valeur modale pour les variables qualitatives et par la médiane pour les variables quantitatives. Dans le cas où il y a plus de 5% des valeurs manquantes, une catégorie « données manquantes » aurait pu être créée.

5.3.6. Méthode standard et méthode des résidus : ajustement des nutriments sur l'apport énergétique

Dans les études épidémiologiques recherchant les facteurs de risques alimentaires d'une pathologie donnée, différents aspects de l'alimentation peuvent être pris en considération : la consommation de nutriments ou d'aliments spécifiques, la consommation de groupes d'aliments ou encore l'étude de profils alimentaire. Quelques soit l'approche choisie, il est nécessaire d'ajuster sur l'apport calorique. En effet, il existe une forte corrélation entre l'apport alimentaire et **l'apport énergétique total**. Il est donc nécessaire de prendre en compte ce facteur dans nos modèles pour détecter l'effet qui est propre au nutriment ou à l'aliment étudié. En effet, l'apport énergétique, est susceptible d'être un facteur de risque pour la maladie étudiée et doit donc impérativement être pris en compte comme facteur de confusion dans l'étude de l'association entre un aliment ou un nutriment et une maladie donnée.

Plusieurs méthodes existent pour prendre en compte l'apport énergétique. La plus simple et la plus utilisée est **la méthode standard**. Toutefois pour remédier aux problèmes d'estimation et d'interprétation liés à l'utilisation de cette méthode, plusieurs autres méthodes plus complexes ont été proposées, notamment **la méthode des résidus**.

La méthode standard consiste à ajuster directement sur l'énergie totale apportée par les nutriments. Pour cela une variable *énergie totale* est simplement ajoutée au modèle en plus des nutriments qui ont permis de la construire. L'inconvénient de cette méthode est l'existence d'une colinéarité entre cette énergie totale et les nutriments. En effet, l'information contenue dans la variable *énergie totale* se retrouve dans les covariables associées aux nutriments. Ainsi, cette corrélation pose des problèmes de convergence des algorithmes pour estimer les paramètres, et rend délicate l'interprétation des paramètres du modèle.

Modèle avec la méthode standard :

$$f(N|T) = \beta_0 + \beta_1 N + \beta_2 T$$

Avec N l'apport brut en nutriment et T l'apport en énergie totale.

Ce sont les scientifiques Willett et Stampfer qui ont proposé la méthode des résidus (24). Cette méthode repose sur les résidus de la régression de l'apport en nutriment sur l'apport énergétique total. À partir des estimations et des paramètres du modèle $E(N|T) = \alpha_0 + \alpha_1 T$, nous calculons l'apport résiduel N´. Pour un individu donné, N´ est la différence entre son apport effectif en nutriment et l'apport en nutriment prédit par son apport calorique total, soit :

$$N' = N - \hat{E}(N|T) = N - (\alpha_0 + \alpha_1 T)$$

Enfin, en plus de l'apport résiduel en nutriment, nous ajoutons au modèle l'apport calorique total, selon la forme:

$$f(N|T) = \beta_0 + \beta_1 N' + \beta_2 T$$

L'avantage de cette méthode réside dans le fait que les résidus ont la même moyenne que la quantité brute de nutriment et sont indépendants de l'apport énergétique total. De plus, les problèmes d'estimation rencontrés avec la méthode standard sont évités avec la méthode des résidus. Toutefois, l'énergie n'était pas associée au risque, nous avons donc opté pour la méthode standard qui était plus adaptée à notre situation.

5.3.7. Analyses de sensibilités (=analyses complémentaires)

Ajout du calcium

Un effet protecteur du calcium a été démontré pour le cancer colorectal. En particulier, plusieurs études réalisées *in vivo* sur des rats chimio-induits ont montré que le calcium protégeait de la cancérogénèse colorectale induite par l'hème contenu dans les viandes rouges et les charcuteries (inhibition de la formation de lésions précancéreuses au niveau du côlon) (18). D'autre part, le rapport de 2011 « nutrition et cancer » de l'Anses suggère une protection « probable » d'une supplémentation en calcium contre le cancer colorectal (25). Le calcium constituerait donc un facteur de confusion potentiel, que nous avons testé.

L'ajout du calcium alimentaire dans le modèle n'a pas modifié les résultats. Nous avons donc ajusté notre modèle sur le calcium pris en **complément alimentaire** par les femmes de notre étude. La prise de compléments variant au cours du temps, nous avons pris cette variable en **fonction du temps** (les données ont été recueillies aux questionnaires Q4, Q6, Q7 et Q8).

Les résultats sont présentés partie V.

Méthode de stratification

Dans le cas où l'on soupçonne une interaction entre la variable d'intérêt et une variable explicative (comme l'*alcool*, le *sexe*, le *tabac*…), il est courant de faire une stratification de la variable d'intérêt sur la variable explicative. En effet, en cas d'interaction entre deux variables, l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est plus vérifiée. La population d'étude est alors divisée en deux sous-populations, généralement sur la médiane de la variable explicative (exemple : gros consommateurs d'alcool versus faibles consommateurs, hommes versus femmes, …). Le risque est ensuite estimé dans chacune de ces deux sous-populations.

Nous verrons un exemple de stratification dans le paragraphe V.

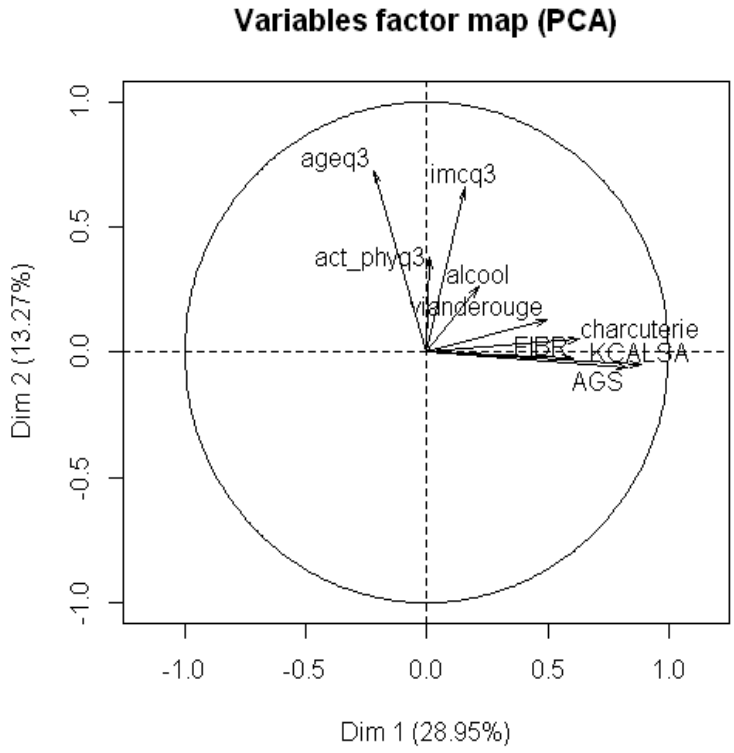


Figure 7 : Graphiques des variables d'ajustement du modèle (KCALSA=énergie totale, AGS=acides gras saturés, ageq3= âge à l'inclusion, imcq3= IMC à l'inclusion, FIBR= fibre)

	Energie tot	Alcool	Act. Phy.	IMC	Fruits & lég.	AGS	Viande rouge	Charcuterie	Viande tot.
Energie tot	1.00	0.08	0.04	0.04	0.56	0.76	0.27	0.40	0.43
Alcool	0.08	1.00	0.06	0.02	-0.00	0.11	0.14	0.16	0.19
Act. Phy.	0.04	0.06	1.00	-0.03	0.02	0.01	-0.04-	0.02	-0.03
IMC	0.04	0.02	-0.03	1.00	0.04	0.06	0.15	0.13	0.18
Fruit & lég.	0.56	-0.00	0.02	0.04	1.00	0.30	0.16	0.17	0.22
AGS	0.76	0.11	0.01	0.06	0.30	1.00	0.27	0.41	0.44
Viande Rouge	0.27	0.14	-0.04	0.15	0.16	0.27	1.00	0.22	0.80
Charcuterie	0.40	0.16	-0.02	0.13	0.17	0.41	0.22	1.00	0.76
Viande tot.	0.43	0.19	-0.03	0.18	0.22	0.44	0.80	0.76	1.00

Tableau 4 : Corrélation entre les variables d'intérêts et d'ajustements

V. Résultats

1. Description générale de la population d'étude

Après les exclusions décrites dans le paragraphe IV.2.1 72 254 femmes ont été incluses dans l'étude. L'âge moyen à la date d'inclusion était de 52,9 ans.

Les femmes sont âgées de de 41 à 72 ans. Celles qui ne sont pas décédées (avant la fin de l'étude, ie après juin 2008) ont été suivies en moyenne 13,7 ans. Pour celles décédées entre juin 1993 et juin 2008, la durée moyenne de suivi est de 9,3 ans.

1.1. Caractéristiques générales

Les femmes de notre étude ont en général un niveau supérieur ou égal au baccalauréat (86% d'entre elles), il s'agit donc d'une cohorte de femmes avec un niveau d'éducation élevée puisque, en 2005, 51,6% - soit environ la moitié des femmes françaises - ont un niveau supérieur au bac, or il s'agit ici de femme nées avant 1950 (26). De plus 35% des femmes ont un niveau supérieur à bac +2. 80 % des femmes de la cohorte ont un IMC normal (compris entre 18 et 25 Kg/m²), près de 20 % présentent un surpoids (IMC>25 kg/m²) ou sont obèses (IMC>30kg/m²), ce qui est faible par rapport à la population nationale puisque, en 2009, l'enquête Obépi-Roche recense une prévalence du surpoids chez les femmes française adultes de 26% et d'obésité de 15,1% (27). Enfin, les femmes de notre étude pratiquent en moyenne une activité physique de 49,4 METS/semaine. Sachant que trente à soixante minutes de marche à allure rapide correspond à environ 9 METs chez la femme (28), les femmes de notre cohorte pratiquent donc en moyenne entre 150 min et 300 min de sport endurant par semaine. Elles respectent donc en moyenne les recommandations de l'OMS qui sont de faire au moins, au cours de la semaine, 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue (29).

Par ailleurs, un peu plus de la moitié des femmes de l'étude n'a jamais fumé, 14% sont des anciennes fumeuses et 33% fument à la date d'inclusion. Une enquête réalisée par l'Ifop a estimé un taux de 38% de fumeuses chez les femmes françaises adultes en 1993 et un taux de 26% de fumeuses chez les femmes de plus de 50 ans en 1998 (30). Il semble donc que notre cohorte soit assez représentative de la consommation de tabac des femmes en France. D'autre part, les femmes de notre étude boivent en moyenne 11,6 g/jour d'alcool, ce qui représente environ une unité d'alcool. Le quart supérieur de la population étudiée consomme un peu plus d'un verre et demi par jour en moyenne, ce qui est plus élevé que les recommandations actuelles du WCRF (World Cancer Research Fund), qui recommande aux femmes de boire au maximum un verre d'alcool par jour (17).

1.1. Caractéristiques alimentaires

Les femmes de l'étude consomment en moyenne 42,9 g de viande rouge par jour, 31,6 g de charcuterie et 74.5 g de viande rouge totale (viande rouge + charcuterie) par jour, avec des écarts-types respectifs de 31,6 g, 23,4 g et 42,9 g. A l'heure actuelle, les recommandations du WCRF (World Cancer Research Fund) sont d'éviter de consommer de la charcuterie et de consommer moins de 500 g de viande rouge par semaine. Ces recommandations sont donc en moyenne respectées pour la consommation de viande rouge mais pas pour la consommation de charcuterie. D'autre part, d'après l'étude INCA de l'ANSES, la consommation moyenne des françaises de viande rouge en 2009 est de 39,1 g/j et de 27,5 g/j de charcuterie, ce qui représente à peu près la consommation des femmes de notre cohorte (31).

Tableau 5 : Caractéristiques sociodémographiques et alimentaires de la population d'étude, n=72254, cohorte E3N, France, 1993-2008.

	Viande rouge (g/j)			
	< 5,19	[25,19- 39,49[	[39,49 - 6,36[	≥ 56,36
Cas (n)	18063	18066	18064	18064
Personnes-années	244911	245739	245848	243813
Âge moyen (années)	53,91	53,29	52,64	51,91
Variables socio-démographiques				
Statut tabagique (%)				
non fumeuse	54,96	54,46	53,90	50,80
ancienne fumeuse	12,40	12,71	13,17	16,09
fumeuse	32,64	32,83	32,93	33,10
Consommation moyenne d'alcool (g/jour)	9,22	10,81	11,93	14,43
IMC (kg/m²)	22,38	22,77	23,09	23,66
Niveau d'éducation (supérieur à bac +2)	84,39	86,43	87,11	86,25
Activité physique moyenne (METs/semaine)	51,26	49,88	47,93	48,37
Variables alimentaires				
Apport énergétique totale moyen (kcal/jour)	1937	2068	2174	2337
Charcuterie (g/jour)	24,61	30,13	33,36	38,42
Fruits et légumes (g/jour)	657	646	654	694
Acides gras saturés (g/jour)	31,23	34,02	36,43	40,31
Antécédents (%)				
Antécédents personnel de cancer avant Q3	5,39	5,61	5,19	4,73
Antécédents personnel de mcv avant Q3	37,72	38,53	39,24	39,89
Antécédents personnel de diabète avant Q3	0,59	0,60	0,73	1,06
Antécédents familiaux de cancer (%)	44,68	45,41	45,24	45,47
	Charcuterie (g/j)			
	< 4,93	[14,93 -6,95[	[26,95- 42,86[	≥ 42,86
Cas (n)	18063	18067	18050	18077
Personnes-années	243984	245815	245819	244693
Âge moyen (années)	54,3	53,2	52,3	51,7
Variables socio-démographiques				
non fumeuse	56,2	55,0	52,4	50,3
ancienne fumeuse	12,1	12,7	13,5	15,8
fumeuse	31,6	32,1	33,9	33,7
Consommation moyenne d'alcool (g/jour)	8,7	10,6	12,2	14,7
IMC (kg/m²)	22,4	22,8	23,0	23,5
Niveau d'éducation (supérieur à bac +2)	85,8	86,1	86,4	85,7
Activité physique moyenne (METs/semaine)	50,94	49,59	48,59	48,31
Variables alimentaires				
Apport énergétique totale moyen (kcal/jour)	1855	2024	2190	2447

Viande rouge (g/jour)	34,97	41,35	44,98	50,40
Fruits et légumes (g/jour)	710	663	645	637
Acides gras saturés (g/jour)	29,15	33,04	36,91	42,90
Antécédents (%)				
Antécédents personnel de cancer avant Q3	5,71	5,45	5,06	4,69
Antécédents personnel de mcv avant Q3	38,63	38,16	38,45	40,14
Antécédents personnel de diabète avant Q3	0,68	0,68	0,74	0,89
Antécédents familiaux de cancer (%)	44,51	45,53	55,10	45,86
		Viande totale (g/j)		
	< 7,88	[47,88 - 9,99[	[69,99- 95,61[	≥ 95,61
Cas (n)	18064	18064	18065	18064
Personnes-années	244751	245790	245355	244415
Âge moyen (années)	54,42	53,32	52,43	51,58
Variables socio-démographiques				
non fumeuse (%)	56,68	54,47	53,34	49,63
ancienne fumeuse	11,55	12,65	13,80	16,38
fumeuse	31,78	32,88	32,86	34,00
Consommation moyenne d'alcool (g/jour)	8,29	10,56	12,31	15,23
IMC (kg/m²)	22,27	22,78	23,08	23,77
Niveau d'éducation (supérieur à bac +2)	84,78	86,44	87,18	85,78
Activité physique moyenne (METs/semaine)	51,66	49,26	48,49	48,02
Variables alimentaires				
Apport énergétique totale moyen (kcal/jour)	1844	2027	2183	2463
Viande rouge (g/jour)	19,08	35,29	47,59	69,74
Charcuterie (g/jour)	12,73	23,75	34,33	55,70
Fruits et légumes (g/jour)	665	637	700	663
Acides gras saturés (g/jour)	28,95	33,07	36,73	43,24
Antécédents (%)				
Antécédents personnel de cancer avant Q3	5,88	5,31	5,16	4,56
Antécédents personnel de mcv avant Q3	37,95	38,29	38,74	40,41
Antécédents personnel de diabète avant Q3	0,56	0,63	0,75	1,04
Antécédents familiaux de cancer (%)	44,44	45,55	45,45	45,35

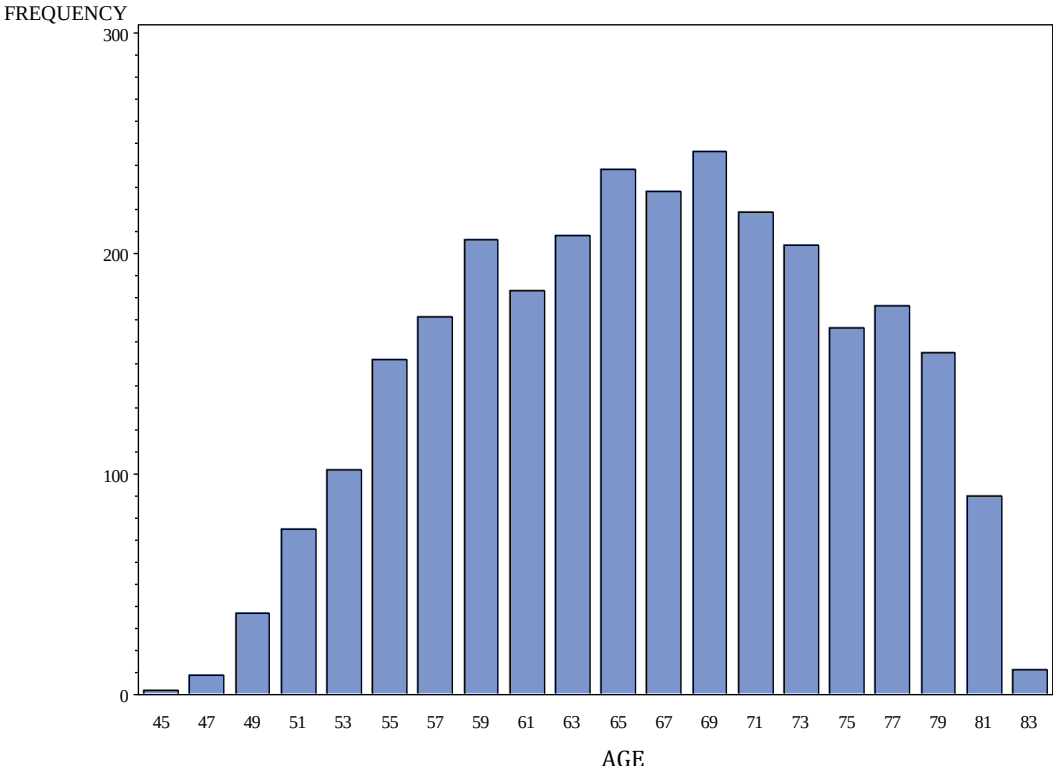


Figure 8 : Distribution des décès toutes causes confondues en fonction de l'âge

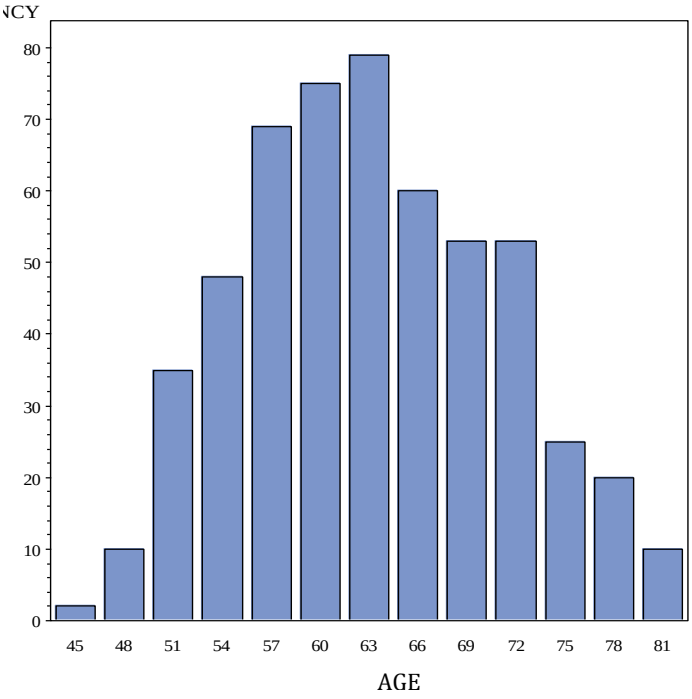


Figure 9 : Distribution des décès par cancer en fonction de l'âge

Toutefois, cette étude a été réalisée en 2009, or d'après cette même étude, depuis 1999 la consommation de viande rouge et de charcuterie a diminué. Donc nous pouvons supposer que la consommation des femmes de notre étude était un peu plus faible que celle des femmes de la même époque. La consommation journalière moyenne d'acides gras saturés et de fruits et légumes des femmes de notre étude est respectivement de 35,5 g et 425 g, avec des écarts-types respectifs de 12,8 g et de 216,5 g. Enfin, l'apport énergétique total moyen est de 2129,8 kcals avec un écart-type de 544,2 kcals.

1.1. Caractéristiques selon la consommation de viande

La viande a été divisée en quartiles, le premier quartile regroupe les plus petits consommateurs de viande, le dernier les plus grands. Chaque quartile a été caractérisé par les différentes variables du modèle. Le tableau 4 fourni les différentes caractéristiques de notre population d'étude selon leur consommation de viande. D'autre part, une ACP a été réalisée afin de mettre en évidence des groupes de variables corrélées et d'établir une typologie de profils de consommations. Le graphe des variables sur le 1er plan factoriel résume environ 42,22% de la variabilité (28,95% d'inertie pour le premier axe et 13,27% d'inertie pour le second axe).

Dans un premier temps, nous pouvons remarquer que la distribution des variables pour chaque quartile de viande rouge est assez homogène. Si nous prenons par exemple la variable *IMC*, quel que soit le quartile, la valeur de l'*IMC* est en moyenne à peu près la même (22,4 : 22,8, 23,1, 23,7). Donc, il n'y a pas de grandes différences entre les quartiles. Ceci est confirmé sur le graphique des variables de l'ACP par les faibles corrélations entre nos variables d'intérêts (*viande rouge* et *charcuterie*) et les covariables du modèle (figure 7), comme nous pouvons le voir sur le tableau des corrélations (tableau 4). En effet, que ce soit pour l'*alcool*, l'*IMC*, les *fruits et légumes* ou encore *l'activité physique*, les corrélations ne dépassent pas 0,2. Nous remarquons que s'il y a effectivement une augmentation entre le premier et le dernier quartile (ou une diminution pour la variable *activité physique*), celle-ci n'est pas très importante (sauf peut-être la consommation d'alcool). Il semble donc que, dans notre cohorte, l'*IMC*, *l'activité physique*, et la consommation de *fruits et légumes* varie peu selon la quantité de viande consommée (viande rouge et charcuterie). D'autre part, le premier plan factoriel de l'ACP montre un regroupement des variables *charcuterie*, *acides gras saturés* et *énergie totale*, où les corrélations sont relativement élevées (supérieures à 0,4). Nous constatons également que les individus du dernier quartile de *charcuterie* ont une consommation *d'acides gras* et *une énergie totale* supérieure au premier quartile (deux fois plus d'AGS : 29,2 (Q1) vs 42,9 (Q2)). Pour conclure, aucune typologie de profil de consommation ne peut être établie dans notre cohorte, il semble que les variables alimentaires et sociodémographiques qui caractérisent notre population d'étude soient relativement homogènes selon la consommation de viande rouge et de charcuterie. Ce résultat réduit *a priori* les confusions possibles. Prenons un exemple : si la consommation de *fruits et légumes* varie peu selon les quartiles de consommation de *viande rouge*, alors la différence de risque de mortalité entre ces quartiles ne pourra pas être expliquée par les *fruits et légumes* puisque cette quantité est à peu près constante. Mais, dans tous les cas, les modèles seront ajustés sur ces variables puisqu'il s'agit de facteurs de risques potentiels, permettant de s'affranchir de l'effet de ces facteurs.

Que pouvons-nous dire des variables *antécédents personnels et familiaux de maladies*? La distribution de notre population pour ces variables est-elle la même quelles que soit la consommation de viande rouge et de charcuterie? Après examen du tableau 5, nous remarquons une augmentation du nombre d'antécédents personnels de diabète avec la consommation de viande rouge et de charcuterie. Il est donc possible que les individus ayant un diabète prévalent consomment plus de viande rouge et de charcuterie que les individus non atteints de diabète. Un test de comparaison de moyennes de la consommation de viande rouge (charcuterie et viande rouge totale également) entre le groupe atteint de diabète et le groupe non atteint confirme cette hypothèse. Enfin, les autres variables *antécédents personnels de maladies cardiovasculaires* et de *cancer*, ainsi que la variable *antécédents familiaux de*

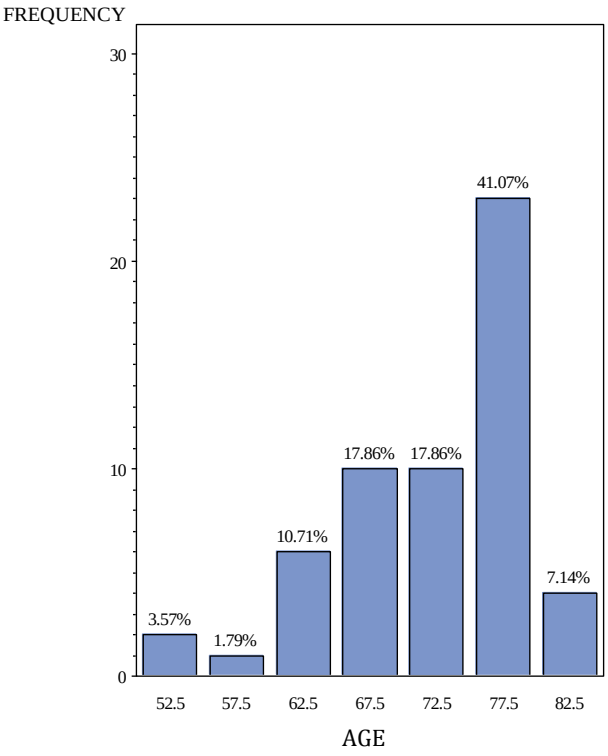


Figure 10 : Distribution des décès par maladies cardiovasculaires en fonction de l'âge

cancer ne présentent pas de distributions particulières par rapport à la consommation de viande rouge et les tests de comparaison de moyenne se sont révélés non significatifs.

1.2. Descriptions de la population des cas (= décès)

Dans notre étude, 2 887 femmes sont décédées au cours de la période de suivi (1993-2008), soit 4,0 % de la population totale. Parmi ces cas, on recense 1782 cas de décès par cancer (soit 61,7%), 213 cas de décès par maladies cardiovasculaires (soit 7,4%) et 892 cas de décès dus à une autre cause (soit 30,9%). Les décès par cancer représentent plus de la moitié des causes de mortalité de notre population d'étude. Les trois figures qui suivent représentent la distribution des décès toutes causes confondues (figure 8), par cancer (figure 9) et enfin par maladies cardiovasculaires (figure 10) en fonction de l'âge. La mortalité augmente régulièrement avec l'âge jusqu'à un pic correspondant aux âges de 65-70 ans pour ensuite diminuer progressivement. Il semble donc que la mortalité soit plus importante entre 60 et 80 ans. La mortalité par cancer suit la même tendance, le pic de décès par cancer est de 63 ans dans notre cohorte. Enfin, dans notre cohorte, il semble que les décès par maladies cardiovasculaires aient lieu plus tard, aux alentours de 65 - 70 ans, avec un pic de mortalité à 77,5 ans.

2. Association entre consommation de viande rouge et de charcuterie et mortalité

Toutes nos analyses principales ont été réalisées avec le modèle [1] suivant :

$h(t) = h_0(t) \exp [\beta_1 * \textit{variable intérêt} + \beta_2 * \textit{apport énergétique totale} + \beta 3 * \textit{statut tabagique}, + \beta_4 * \textit{IMC} + \beta_5 * \textit{consommation d'alcool} + \beta_6 * \textit{activité physique} + \beta 7 * \textit{consommation de fruits et légumes} + \beta_8 * \textit{consommation d'acides gras} + \beta_9 * \textit{niveau d'éducation} + \beta_{10} * \textit{antécédents personnels de maladies cardiovasculaires} + \beta_{11} * \textit{antécédents personnels de cancer} + \beta_{12} * \textit{antécédents personnels de diabète} + \beta_{13} * \textit{antécédents familiaux de cancer}]$ [1]

Avec h(t) = décès totaux ou par cancer ou par MCV, $h_0(t)$ = risque de base, et variable intérêt = viande rouge ou charcuterie ou viande rouge totale)

Une association est significative dès que la probabilité critique « $p_{Tendance}$ » est inférieure ou égale à 0.05. Les résultats sont présentés en risques relatif (95% IC).

2.1. Test de l'effet propre des variables d'ajustements sur la mortalité

Avant d'analyser le lien entre viande rouge et mortalité, nous avons testé l'effet propre de chaque covariable sur la mortalité. L'intérêt étant d'étudier leur impact sur la mortalité. Deux modèles de Cox ont été réalisés, un premier ajusté sur l'âge et l'énergie totale et un second ajusté sur tous les autres facteurs de risques sélectionnés au préalable (annexe I). Après ajustement sur l'ensemble des facteurs d'ajustement du modèle, les variables qui demeurent significativement associées à la mortalité sont la *consommation de tabac* et de *fruits et légumes*, l'*IMC*, et *l'activité physique* (>25kg/m²). Le dernier quartile de la variable *fruits et légumes* (ie les plus gros consommateurs de fruits et légumes) présente un risque relatif de 0,83 avec un intervalle de confiance associé de [0,75-0,93] et une $p_{Tendance}$ = 0,02. Nous avons donc une association inverse entre la consommation de fruits et légumes et la mortalité. De même, à partir d'une activité physique supérieure à 22,9 METs par semaine, le risque de mortalité diminue. ($RR_{(Q4)}$ = 0, 84, $IC_{95\%}$ = [0.76-0.93], et $p_{Tendance}$ =0,005). D'autre part la modalité « fumeuse » de la variable *tabac* est positivement associée à la mortalité (RR = 1,42, IC95% = [1,28-1,59]). L'appartenance à la catégorie intermédiaire de la variable *IMC* (18,5<IMC<25 Kg/m²) est associé à une diminution du risque de mortalité par rapport à la modalité de référence (IMC < 18.5 5 kg/m²) (RR = 0,66 $IC_{95\%}$ = [0.55-0.79]). Enfin, après ajustement, aucune des variables *antécédents personnels et familiaux de maladies* n'est restée significative.

2.2. Analyse de la mortalité toutes causes confondues

De la même manière que précédemment deux analyses ont été réalisées : un modèle ajusté sur l'âge et l'énergie totale et un second ajusté sur tous les facteurs de risques. Les variables d'intérêt (viande rouge, charcuterie et viande rouge totale) ont été divisées en quartiles. Les résultats obtenus sont présentés tableau 6. Après ajustement sur l'ensemble des facteurs de risques, l'association avec la viande rouge n'est pas significative ($p_{Tendance}$ = 0,30), mais les associations avec la charcuterie et la viande rouge totale le sont. Les risques relatifs entre le premier et le dernier quartile sont respectivement de 1,12 [1,00-1,26] et de 1,10 [0,98-1,24]. Avec des probabilités tendances associées de 0,03 et 0,05. Ces résultats semblent donc indiquer qu'à partir d'une consommation de charcuterie de viande rouge totale respectivement supérieure à 42 g et à 70 g le risque de mortalité totale augmente par rapport à la référence.

2.3. Analyse de la mortalité cause-spécifique

Décès par cancer

Les mêmes modèles que pour l'étude de la mortalité toutes causes confondues ont été réalisés. Après ajustement sur l'ensemble des facteurs de risques, les associations avec la viande rouge et la charcuterie ne sont plus significatives (viande rouge : RR = 1,11, $IC_{95\%}$ = [0,97-1,2] et charcuterie = 1,08, $IC_{95\%}$ = [0,93-1,25]) (tableau 7). Toutefois, l'association entre la consommation de *viande rouge totale* et la mortalité est à la limite de la significativité : RR = 1,12, IC95% = [0,97-1,30] et p Tendance = 0,10.

Décès par maladies cardiovasculaires

Nous nous sommes également intéressés à l'association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie et les décès par maladies cardiovasculaires. L'absence d'association peut peut-être s'expliquer par le nombre restreint de cas (n=213) (tableau 7).

Autres causes de décès

Enfin, aucune association entre la consommation de viande rouge et la mortalité autre que par maladies cardiovasculaires ou cancer n'a été détecté (tableau 8). En revanche, l'association avec la charcuterie est sortie significative (RR = 1,26, $IC_{95\%}$ = [1,02-1,54], $p_{Tendance}$ =0.03) et à la limite de la significativité pour la viande rouge totale ($p_{Tendance}$ < 0.1).

2.4. Analyses de sensibilité (Sur la base du modèle principal [1])

Effet du calcium (cf paragraphe IV.5.3.7)

Aucune augmentation de risque n'a été mise en évidence. Les risques obtenus sont similaires (annexe II). Donc, le calcium ne semble pas interférer dans la relation entre consommation de viande et mortalité. Notre étude ne permet pas de conclure sur le rôle protecteur du calcium par rapport à la consommation de viande rouge ou de charcuterie.

2.5. Etude de l'association entre mortalité, consommation de viande rouge, et capacité antioxydante totale de l'alimentation

L'alimentation d'origine végétale semble avoir un effet protecteur contre certains types de cancers. Les micronutriments, tels que les polyphénols ou les vitamines, protégeraient du cancer grâce à leur potentiel antioxydant (32). Le chercheur Mauro Serafini et son équipe ont mis en place une base de données comprenant les valeurs de la capacité antioxydante mesurée *in vitro* d'un grand nombre d'aliments (41; 42).

Tableau 6 : Association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie (en quartile) et la mortalité totale, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008. Risque relatif et intervalle de confiance à 95%.

	Risques relatifs				
	Q1	Q2	Q3	Q4	$P^{(2)}_{tendance}$
	Viande rouge (g/jour)				
	< 32,5	**[32,5- 50,8[**	**[50,8- 72,1[**	**≥ 72,1**	
personnes-années	244911	245739	245848	243813	
Cas	18063	18066	18064	18064	
Cas décès	775	746	678	688	
ajusté sur âge + énergie	1	1,03	1,01	1,14	
		[0,92-1,13]	[0,90-1,11]	[1,02-1,27]	0,02
Multivarié(1) + charcuterie	1	1,01	0,97	1,07	
		[0,91-1,11]	[0,87-1,08]	[0,95-1,19]	0,3
	Charcuterie (g/jour)				
	< 14,9	**[14,9 - 27,0[**	**[27,0- 42,9[**	**≥ 50,4**	
personnes-années	243984	245815	245819	244693	
Cas	18062	18066	18049	18077	
Cas décès	799	717	695	676	
ajusté sur âge + énergie	1	1,02	1,1	1,2	
		[0,92-1,13]	[0,98-1,21]	[1,07-1,33]	<103
Multivarié(1) + viande rouge	1	1,02	1,07	1,12	
		[0,91-1,12]	[0,96-1,18]	[1,00-1,26]	0,03
	Viande rouge totale (g/jour)				
	< 56,5	**[56,5 - 81,9[**	**[81,9- 110,5[**	**≥ 110,5**	
personnes-années	244751	245790	245355	244415	
Cas	18063	18062	18065	18064	
Cas décès	804	714	717	652	
ajusté sur âge + énergie	1	1	1,14	1,18	
		[0,90-1,11]	[1,03-1,26]	[1,05-1,32]	<103
Multivarié(1)	1	1.00	1,11	1,1	
		[0,90-1,10]	[1.00-1,23]	[0,98-1,24]	0,05

(1) : Modèle ajusté sur l'âge, l'apport énergétique totale (quartiles), le statut tabagique, l'IMC, la consommation d'alcool (quartile), l'activité physique (quartile), la consommation de fruits et légumes, la consommation d'acides gras, le niveau d'éducation, les antécédents personnels de maladies cardiovasculaires, de cancer, et de diabète, et les antécédents familiaux de cancer.

(2) : La valeur médiane a été attribuée pour chaque catégorie de la variable en classe et, cette nouvelle variable est utilisée en continu dans le modèle.

Après ajustement de notre modèle, sur la capacité antioxydante totale (somme des capacités antioxydantes des aliments consommés), l'association entre la mortalité et la consommation de charcuterie et de viande rouge totale est à la limite de la significativité et les risques sont très légèrement plus faibles (RR = 1.10 et IC95% = [0,99-1.24] contre RR = 1,12 et $IC_{95\%}$ = [1,00-1.26] sans ajustement sur les antioxydants pour la charcuterie). Etant donné les résultats, il nous est difficile de juger de l'effet des antioxydants sur l'association étudiée (annexe II).

Toutefois, pour tenter d'en savoir, plus nous avons stratifié notre modèle sur la variable *capacité antioxidante totale* (cf paragraphe IV.5.3.7). Deux modèles ont été réalisés : un premier sur la population de femmes de notre étude consommant peu d'antioxydants (en-dessous de la médiane de la variable *antioxydant*) et un deuxième sur la population consommant beaucoup d'antioxydant (au-dessus de la médiane). Après stratification, le p d'interaction est sortie non significatif pour les trois variables d'intérêts. Cependant, pour la viande rouge totale, il y a une augmentation significative du risque quand les antioxydants sont consommés en faibles quantités, augmentation qui disparait quand la consommation d'antioxydant augmente (annexe III). Ainsi, nous ne pouvons donc pas conclure dans l'immédiat, et d'autres études seraient nécessaires pour approfondir ce point.

2.6. Prise en compte de variables dépendantes du temps

Comme expliqué au § IV.5.3.4, le modèle de Cox peut être ajusté sur des variables dépendantes du temps. Comme nous l'avons vu, nous avions le choix entre prendre la variable *tabac* à l'inclusion ou en dépendant du temps. Dans le modèle principal, nous avons pris cette variable à l'inclusion. Pour valider ce choix, nous avons également ajusté sur la variable *tabac* prise en fonction du temps (annexe IV). Les résultats obtenus sont similaires au modèle sans variable prise en fonction du temps (RR = 1,07, $p_{Tendance}$ =0,28, pour la viande rouge, RR = 1,13, $p_{Tendance}$ = 0,03, pour la charcuterie, et RR = 1,11, $p_{Tendance}$ = 0,04, pour la viande rouge totale). Donc, il semble que les variations de consommation de tabac des femmes de la cohorte jouent peu sur nos résultats.

3. Association entre consommation de fer héminique total, nitrosylé ou non nitrosylé et mortalité

Notre objectif était de déterminer la cause de l'augmentation du risque de mortalité associé à la viande rouge et la charcuterie. Une des hypothèses était celle du fer héminique contenu dans la viande, qui une fois nitrosylé peut être responsable de nombreuses réactions nuisibles pour l'organisme (cf paragraphe III.1.1). Nous avons donc testé, tout comme nous l'avons fait pour la viande rouge, la charcuterie et la viande rouge totale, l'impact du fer héminique nitrosylé, non nitrosylé ou la somme des deux sur la mortalité.

Les modèles de Cox ont été ajustés sur les facteurs de risques principaux du modèle [1]. Certaines études, portant sur la relation entre la consommation de fer héminique nitrosylé et la mortalité, ont également ajusté sur la variable *charcuterie.* Or, le fer héminique nitrosylé se trouvant principalement dans la charcuterie, en toute logique, ces deux variables sont très corrélées. Une simple étude des colinéarités nous a permis de confirmer une très forte corrélation entre ces deux variable (r^2=0,90). La même question s'est posée pour la viande rouge et le fer héminique non nitrosylé. La corrélation entre ces deux variables était de 0,93. Nous avons donc choisi de ne pas ajuster sur ces variables dans nos modèles.

Après ajustement sur l'ensemble des variables, aucune association n'était significative (annexe V). Donc le fer héminique, qu'il soit nitrosylé ou non, ne semble pas être le composé de la viande rouge ou de la charcuterie responsable de l'augmentation de la mortalité, du moins dans notre étude. Enfin, un ajustement complémentaire sur le calcium et le zinc n'a pas modifié les résultats (annexe VI).

Tableau 7 : Association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie (en quartile) et la mortalité causes spécifiques, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008. Risque relatif et intervalle de confiance à 95%.

	Risques relatifs				
	Q1	Q2	Q3	Q4	P[(2)]
	Viande rouge (g/jour)				
	< 32,5	**[32,5- 50,8[**	**[50,8- 72,1[**	**≥ 72,1**	
Mortalité par cancer					
cas	454	467	421	440	
ajusté sur âge + énergie	1	1,08	1,04	1,18	
		[0,95-1,23]	[0,90-1,18]	[1,03-1,35]	0,03
Multivarié[(1)] + charcuterie	1	1,051	0,999	1,110	
		[0,92-1,20]	[0,87-1,14]	[0,96-1,27]	0,21
Mortalité par mcv[3]					
cas	65	55	43	50	
ajusté sur âge + énergie	1	0,93	0,81	1,115	
		[0,65-1,33]	[0,547-1,193]	[0,76-1,63]	0,72
Multivarié[(1)] + charcuterie	1	0,908	0,760	0,981	
		[0,63-1,30]	[0,51-1,12]	[0,66-1,45]	0,78
	Charcuterie (g/jour)				
	< 14,93	**[14,9 - 27,0[**	**[27,0- 42,9[**	**≥ 50,4**	
cas	18062	18066	18049	18077	
Mortalité par cancer					
cas	482	440	436	424	
ajusté sur âge + énergie	1	1,01	1,09	1,15	
		[0,88-,153]	[0,95-1,24]	[1,00-1,32]	0,030
Multivarié[(1)] + viande rouge	1	0,99	1,05	1,08	
		[0,87-,133]	[0,91-1,20]	[0,93-1,24]	0,24
Mortalité par mcv[3]					
cas	65	52	52	44	
ajusté sur âge + énergie	1	0,96	1,10	1,09	
		[0,66-1,38]	[0,75-1,60]	[0,72-1,65]	0,57
Multivarié[(1)] + viande rouge	1	0,95	1,06	0,97	
		[0,65-1,37]	[0,72-1,54]	[0,63-1,49]	0,10
	Viande rouge totale (g/jour)				
	< 56,5	**[56,5 - 81,9[**	**[81,9- 110,5[**	**≥ 110,5**	
personnes-années	244751	245790	245355	244415	
cas	18063	18062	18065	18064	
Mortalité par cancer					
cas	469	451	446	416	
ajusté sur âge + énergie	1	1,06	1,15	1,20	
		[0,93-1,20]	[1,00-1,31]	[1,03-1,38]	0,008
Multivarié[(1)]	1	1,05	1,19	1,12	
		[0,91-1,19]	[0,97-1,28]	[0,96-1,30]	0,10

Mortalité par mcv[3]					
cas	80	42	45	46	
ajusté sur âge + énergie	1	0,615	0,777	0,951	
		[0,42-,89]	[0,53-1,13]	[0,63-1,42]	0,87
Multivarié[(1)]	1	0,60	0,72	0,80	
		[0,40-,87]	[0,490-1,05]	[0,527-1,21]	0,34

(1) : Modèle ajusté sur l'âge, l'apport énergétique totale (quartiles), le statut tabagique, l'IMC, la consommation d'alcool (quartile), l'activité physique (quartile), la consommation de fruits et légumes, la consommation d'acides gras, le niveau d'éducation, les antécédents personnels de maladies cardiovasculaires, de cancer, et de diabète, et les antécédents familiaux de cancer.

(2) : P de Tendance : La valeur médiane a été attribuée pour chaque catégorie de la variable en classe et, cette nouvelle variable est utilisée en continu dans le modèle.

(3) : Maladies cardiovasculaires

Tableau 8 : Association entre consommation de viande rouge et de charcuterie (en quartile) et mortalité par (autres causes de décès que MCV et cancer), n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008. Risque relatif et intervalle de confiance à 95%.

	Risques relatifs				
	Q1	Q2	Q3	Q4	P[(2)]
	Viande rouge (g/jour)				
	< 32,5	**[32,5- 50,8[**	**[50,8- 72,1[**	**≥ 72,1**	
cas	18063	18066	18064	18064	
cas décès	222	230	225	215	
ajusté sur âge + énergie	1	0,95	1,00	1,08	
		[0,796-1,141]	[0,834-1,205]	[0,889-1,307]	0,38
Multivarié[(1)] + charcuterie	1	0,95	0,99	1,02	
		[0,793-1,139]	[0,818-1,186]	[0,83-1,23]	0,80
	Charcuterie (g/jour)				
	< 14,93	**[14,9 - 27,0[**	**[27,0- 42,9[**	**≥ 50,4**	
cas	18062	18066,00	18049,00	18077,00	
Cas décès	223	231	223	215	
ajusté sur âge + énergie	1	1,06	1,12	1,32	
		[0,887-1,275]	[0,925-1,351]	[1,077-1,605]	0,01
Multivarié[(1)] + viande rouge	1	1,08	1,11	1,26	
		[0,896-1,291]	[0,917-1,346]	[1,02-1,54]	0,03
	Viande rouge totale (g/jour)				
	< 56,5	**[56,5 - 81,9[**	**[81,9- 110,5[**	**≥ 110,5**	
cas	18063	18062,00	18065,00	18064,00	
cas décès	220	233	225	214	
ajusté sur âge + énergie	1	1,02	1,23	1,24	
		[0,849-1,223]	[1,017-1,474]	[1,005-1,517]	0,02
Multivarié[(1)]	1	1,03	1,21	1,17	
		[0,857-1,237]	[1,004-1,464]	[0,941-1,443]	0,08

(1) : Modèle ajusté sur l'âge, l'apport énergétique totale (quartiles), le statut tabagique, l'IMC, la consommation d'alcool (classe), l'activité physique (quartile), la consommation de fruits et légumes, la consommation d'acides gras, le niveau d'éducation, les antécédents personnels de maladies cardiovasculaires, de cancer, et de diabète, et les antécédents familiaux de cancer.

(2) : P de tendance : La valeur médiane a été attribuée pour chaque catégorie de la variable en classe et, cette nouvelle variable est utilisée en continu dans le modèle.

VI. Discussion

Notre étude n'a pas détecté d'associations entre le risque de mortalité totale et la consommation de viande rouge. En revanche, la consommation de charcuterie et de viande rouge totale était positivement liée à la mortalité totale. D'autre part, nous avons mis en évidence une différence de risque pour la variable *viande rouge totale* entre les individus consommant peu d'antioxydants et les individus en consommant beaucoup.

Les résultats de la littérature concernant l'association entre la consommation de viande rouge et la mortalité totale sont controversés : (2 ; 33-35). Une étude américaine de Kappeler *et al*. publiée en 2013, a obtenu un risque relatif associé de 0,93 ($IC_{95\%}$= [0,84 – 1,02], p = 0,06, pour une consommation de viande rouge supérieure à 45 portions par semaine contre une consommation de viande rouge comprise entre 0 à 6 portion par jour(33). De même, une autre étude asiatique, réalisée par les chercheurs Lee *et al*. en 2013, a obtenu un risque relatif de 1,36 ($IC_{95\%}$= = [0,92–2,00], p = 0,63, pour une consommation de viande rouge supérieure 92,3 g/jour contre une consommation de viande rouge comprise entre 0 et 12 g/jour par jour (34). Toutefois, les chercheurs Sinha *et al*. (2009) et Pan *et al*. (2012) ont trouvé, après ajustement, une association positive entre la consommation de viande rouge et la mortalité totale (respectivement RR= 1.31, $IC_{95\%}$= [1.27-1.35], p<0.0001, 62.5 contre 9.8 g/1000kcal et RR = 1.13, $IC_{95\%}$= = [1,07-1,20], p <0,01, pour une augmentation d'une portion par jour (portion= 85g) (2 ; 35) (35)(2). La meta-analyse de Larsson *et al*, 2013, prenant en compte toutes ces études, n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de décès associée à la consommation de viande rouge, ce qui est cohérent avec nos résultats.

A l'inverse, après ajustement, la consommation de la charcuterie était positivement associée à la mortalité totale. Le dernier quartile de charcuterie (> 42g/jour) était associé à une augmentation du risque de mortalité totale de 12%. Ce résultat est cohérent avec les études de Rohrmann *et al,* 2013 ; Pan *et al*, 2012, et Sinha *et al,* 2009 qui ont mis en évidence une augmentation respective du risque de mortalité totale 16%, 20% et 25% (2; 3 ; 35). Si deux autres études, réalisées par Whitman *et al* en 1999 et Kappeler *et al.* en 2013, ne trouvent aucune association (33 ; 45), la méta-analyse de Larsson trouve une association positive.

Il est important de garder à l'esprit que la comparaison de ces études est délicate. En effet, les résultats de ces études diffèrent selon les quantités de viande rouge et de charcuterie consommées par les différentes populations. Les quantités de viande consommées, tout comme la fréquence, varient selon les pays. Ainsi, en 2009, la consommation annuelle de bœuf et de porcs (en kg/personne) des américains est respectivement 4,8 fois plus élevée et 2,2 plus élevée que celle des Japonais (34)

Nous souhaitions déterminer les mécanismes associés à cette augmentation du risque de la mortalité totale. Notamment le rôle du fer héminique dans la viande rouge et celui du fer héminique nitrosylé dans la charcuterie. En effet, le fer héminique fait l'objet de nombreuses études. Il serait associé à une augmentation de l'incidence de certaines maladies comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, ou encore certains cancer comme le cancer colorectal. Nous avons donc étudié le lien entre le fer héminique nitrosylé et non nitrosylé et la mortalité totale. Après ajustement sur le modèle complet, aucune association n'a été détectée. Cela ne signifie pas une absence d'association. En effet les femmes de notre étude consomment relativement peu de fer héminique par rapport à la littérature, ce qui pourrait entrainer un manque de puissance. Il est possible qu'une association soit détectée pour de plus fortes quantités de fer héminique consommées.

D'autre part, nous voulions également déterminer s'il existait des micronutriments potentiellement inhibiteurs de la relation entre consommation de viandes et mortalité. Nous avons réalisé des ajustements complémentaires sur le calcium, puis sur la capacité antioxydante totale. Aucun de ces ajustements n'a modifié les résultats. Pour aller

plus loin, nous avons stratifié sur la capacité antioxydante totale. Une différence de risques pour la variable viande rouge totale entre les individus consommant peu d'antioxydants et les individus en consommant beaucoup a été observée. Ce résultat pourrait suggérer un effet potentiellement protecteur des antioxydants. Toutefois, la probabilité critique de l'interaction antioxydants-viande n'étant pas significative, nous ne pouvons rien affirmer ici. Nous nous sommes ensuite intéressés non pas aux antioxydants comme « facteur de protection de l'effet de la viande sur la mortalité possible », mais à l'association directe entre la consommation d'antioxydants et la mortalité totale. Les résultats obtenus ont montré une association inverse avec la mortalité totale. Le dernier quartile d'antioxydant (>11,6g/jour) était associé à une diminution de la mortalité totale de 14% ($IC_{95\%}$ = [0,76-0,97], p = 0.04). Ainsi, s'il est impossible à ce stade de conclure sur l'effet protecteur des antioxydants vis-à-vis de l'effet viande rouge et de la charcuterie sur la mortalité, il semble néanmoins que les antioxydants jouent un rôle directement sur la mortalité totale dans notre population. Ces résultats sont prometteurs et sont actuellement en cours d'approfondissement dans l'équipe.

D'autre part, l'association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie et la **mortalité par cancer et par maladies cardiovasculaires** n'était pas significative. Seule la viande rouge totale est à la limite de la significativité avec un risque relatif de 1,12 et un intervalle de confiance associé de [0,97-1,30]. Une étude publiée en 2012 par Nagao *et al.* a été réalisée suite au constat relativement récent de l'augmentation des maladies cardiovasculaires au Japon, et ce parallèlement à une augmentation de la consommation moyenne de viande (passant de environ 65 g par jour pour la viande rouge totale en 1975, à environ 83 g par jour en 2007) (43). Toutefois, cette étude a conclu qu'une consommation modérée de 100 g par jour de viande n'augmentait pas le risque de maladies cardiovasculaires. Ces résultats vont à l'inverse de ceux des chercheurs Pan et *al*. qui trouvent au contraire une association positive. Il s'agit de deux grandes cohortes (« the Health Professionals Follow-up Study » et « the Nurses' Health Study ») avec plus de 20 000 décès dont 5910 décès par maladies cardiovasculaires et 9464 décès par cancer contre respectivement 213 et 1789 décès dans notre étude (2). Dans notre cohorte les décès par maladies cardiovasculaires ne représentent que 7,3% de la mortalité totale. La mortalité en France par maladies cardiovasculaires étant d'environ 30%, il est donc possible que l'absence d'association positive dans l'étude de la mortalité par maladies cardiovasculaires dans notre cohorte soit due à un manque de puissance.

L'association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie et la mortalité par **autres causes de décès** (que maladies cardiovasculaires et cancer) était significative pour la charcuterie et à la limite de la significativité pour la viande rouge totale (respectivement RR =1,26, IC95% = [1,02-1,54] et RR = 1,17, IC95% = [0,94-1,44]). La littérature suggérait un lien possible entre la consommation de viande rouge et de charcuterie et les cancers et les maladies cardiovasculaires. Nous ne pouvons pas soupçonner de manque de puissance pour l'étude de la mortalité par cancer, puisque nous avions 1 782 décès contre seulement 892 décès pour la mortalité autres causes. Toutefois, il est possible que ces résultats correspondent à l'effet d'un certain mode de vie plutôt qu'au simple effet de la charcuterie. Il serait intéressant de continuer cette étude en réalisant un profil de ces individus, à l'aide d'une ACP.

Forces et limites de l'étude

La force de nos analyses repose principalement sur le caractère prospectif de l'étude E3N, dans laquelle environ 100 000 femmes ont été amenée à remplir des questionnaires tout au long d'une période de suivi qui s'étale maintenant sur plus de 20 ans. De plus, le nombre d'individu « perdus de vus » est limité, puisque 80% des femmes ont répondu aux questionnaires.

L'utilisation d'un questionnaire alimentaire adapté et validé par des études préalables a permis de réduire les biais de classement (dont les biais de mémoire : la mémorisation en ce qui concerne d'éventuelles expositions peut différer d'un individu à l'autre, et les biais de déclaration (réponses fausses, mauvaise compréhension du questionnaire…). Néanmoins, l'utilisation d'un seul questionnaire alimentaire entraine inévitablement des biais. Un deuxième questionnaire alimentaire a été envoyé aux femmes de la cohorte en 2005, mais les données ne sont pas encore disponibles. D'autre part, il est possible que certaines femmes changent leur régime alimentaire au cours du suivi, ce qui peut entrainer des biais de classement non différentiels. La collaboration de l'Inserm avec le CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès) a permis de récolter et de vérifier les données sur les causes de décès, nécessaires à notre étude.

Nous ne pouvons pas exclure la possibilité qu'il existe des facteurs de risque que nous n'ayons pas pris en compte, ce qui peut conduire à des biais de confusions résiduels. Par exemple, nous pouvons citer l'aspirine, médicament protecteur, notamment, du cancer colorectal, et pour lequel nous n'avons malheureusement pas de données (44). Un autre point que nous pouvons soulever est la qualité de vie des femmes d'E3N. Elles consomment moins de viande rouge et de charcuterie que la moyenne nationale (la consommation de viande rouge par jour du dernier quartile est inférieure à 100 g et celle de la charcuterie inférieure à 50 g). Elles pratiquent plus d'activité physique, mangent plus de fruits et légumes… La population de l'enquête E3N n'est donc pas représentative de la population des femmes françaises. Il est donc possible qu'il existe une sous-estimation du risque par rapport au risque réel dans la population française.

VII. Conclusion

En conclusion, notre étude n'a pas détecté d'association entre le risque de mortalité totale et la consommation de viande rouge. En revanche, la consommation de charcuterie et de viande rouge totale était positivement liée à la mortalité totale. Notre hypothèse d'un effet potentiel du fer héminique sur la mortalité n'a pas été vérifiée, tout comme la « neutralisation » potentielle de certains nutriments de l'effet des viandes sur la mortalité, hormis pour les antioxydants totaux chez qui nous avons trouvé une différence de risque de décès entre les grands et les petits consommateurs d'antioxydants. Enfin l'association inverse trouvée entre les antioxydants et la mortalité totale et par maladies cardiovasculaires semble suggérer un rôle majeur des antioxydants sur la santé humaine, qu'il sera intéressant d'approfondir par la suite. Ainsi, malgré une population ayant un mode de vie relativement « sain », on observe une relation positive entre consommation de charcuterie et viande rouge totale, ce qui tend à confirmer les recommandations du WCRF de consommer moins de 500 grammes de viandes rouges par semaine et d'éviter totalement la consommation de charcuterie.

Bibliographie

(1) Larsson SC, Orsini N. Red meat and processed meat consumption and all-cause mortality: a meta-analysis. Am J Epidemiol 2014 Feb 1;179(3):282-9.

(2) Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. Arch Intern Med 2012 Apr 9;172(7):555-63.

(3) Rohrmann S, Overvad K, Bueno-De-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjonneland A, et al. Meat consumption and mortality--results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. BMC Med 2013;11:63.

(4) A.Aouba. Données sur la mortalité en France: principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. 2014. Report No.: Transport, vol. 1, no V99, p. Y85, 2011.

(5) FAO. Livestock and Fish Primary Equivalent. FAO 2012, Available from http://faostat.fao.org/site /610/default.aspx#ancor. 2012 Jun 29.

(6) Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2010.

(7) Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. Cancer Prev Res (Phila) 2011 Feb;4(2):177-84.

(8) Qiao L, Feng Y. Intakes of heme iron and zinc and colorectal cancer incidence: a meta-analysis of prospective studies. Cancer Causes Control 2013 Jun;24(6):1175-83.

(9) Insee. Population - Évolution des décès, du taux de mortalité et du taux de mortalité infantile». [En ligne]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon02230. 2013.

(10) Insee. Santé - 7.2.1 Causes de décès». Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/ document.asp?amp;reg_id=24&ref_id=17989. 2012.

(11) Inca. " Les cancers en France en 2013. "». Disponible sur: http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=9&ved=0CHUQFjAI&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcomponent%2Fdocman%2Fdoc_download%2F11505-les-cancers-en-france-edition-2013&ei=anp0U-PqAaen0AXF9YH4DA&usg=AFQjCNHZjhJuxuAZlVNO8b0Rs-5nRXCRBg&sig2=hVnP4B3t6IWjeZfBqidF1Q&bvm=bv.66699033,d.d2k. 2013.

(12) S Mendis, P.Puska, B Norrving. . World Health Organization, World Heart Federation, et World Stroke Organization, Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. 2011.

(13) Abete I, Romaguera D, Vieira AR, Lopez de MA, Norat T. Association between total, processed, red and white meat consumption and all-cause, CVD and IHD mortality: a meta-analysis of cohort studies. Br J Nutr 2014 Jun 16;1-14.

(14) OMS. Global health risks mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2009.

(15) W.H.Organization et UNAIDS. Prevention of cardiovascular disease. World Health Organization. 2007.

(16) GAZIANO JM, GAZIANO TA, GLYNN RJ, SESSO HD. Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the Physicians ' Health Study enrollment cohort. J Am Coll Cardiol 2000, 35: 96-105». 2000.

(17) WCRF and American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. 2007.

(18) Pierre F., Santarelli R., Taché S., Guéraud F., Corpet D, E. "Beef meat promotion of dimethylhydrazine-induced colorectal carcinogenesis biomarkers is suppressed by dietary calcium», Br. J. Nutr., vol. 99, no 05. 2008.

(19) Desquilbet L. ,«- Réunion EPI/EpiMAI du 01 février 2010 - Introduction aux diagrammes caus aux (Directed Acyclic Graphs)». 2010 Feb.

(20) A.Hernán, S.Hernández-Díaz, M.M.Werler, A.A.Mitchel. «Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology», Am. J. Epidemiol., vol. 155, no 2, p. 176-184. 2002.

(21) O.Decourt. «Modèles de survie sous SAS», in Modèles de survie sous SAS. 2014.

(22) Thiebaut AC, Benichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. Stat Med 2004 Dec 30;23(24):3803-20.

(23) Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. [Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study]. Rev Epidemiol Sante Publique 1999 Dec;47(6):515-23.

(24) Thiebaut A, Kesse E, Com-Nougue C, Clavel-Chapelon F, Benichou J. [Adjustment for energy intake in the assessment of dietary risk factors]. Rev Epidemiol Sante Publique 2004 Dec;52(6):539-57.

(25) Anses. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. « Nutrition et cancer ». 2011.

(26) C.Borrel. «Enquêtes annuelles de recensement 2004 et 2005: près de 5 millions d'immigrés à la mi-2004». 2004.

(27) Roche, Healthcare Sofres, Inserm. « Institut national de la santé et de la recherche médicale. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Obépi 2009. Neuilly-sur-Seine: Roche». 2009.

(28) Inserm. « Activité physique Contextes et effets sur la santé, ISBN 978-2-85598-862-4, ISSN 978-2-85598-863-2 ». 2007.

(29) Organisation mondiale de la Santé. «Stratégie mondiale». 2011.

(30) Ministère de l'emploi et de la solidarité lmss. « LA SANTÉ EN CHIFFRES: TABAC » . 1999.

(31) Anses. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. « Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2)». 2009 Sep.

(32) Serafini M, Villano D, Spera G, Pellegrini N. Redox molecules and cancer prevention: the importance of understanding the role of the antioxidant network. Nutr Cancer 2006;56(2):232-40.

(33) Kappeler R, Eichholzer M, Rohrmann S. Meat consumption and diet quality and mortality in NHANES III. Eur J Clin Nutr 2013 Mar 13.

(34) J.E.Lee, D.F.McLerran, B.Rolland, Y.Chen, E.J.Grant. «Meat intake and cause-specific mortality: a pooled analysis of Asian prospective cohort studies», Am. J. Clin. Nutr., vol. 98, no 4, p. 1032?1041. 2013 Nov.

(35) Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, Leitzmann MF, Schatzkin A. Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. Arch Intern Med 2009 Mar 23;169(6):562-71.

(36) Food and Agriculture Organization of the United Nations. The state of food and agriculture. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2009.

(37) Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease.Molecular Aspects of Medicine 26, 459-516. 2005.

(38) Kelemen,L.E.; Kushi,L.H.; Jacobs,D.R.,Jr.; Cerhan,J.R. Associations of dietary protein with disease and mortality in a prospective study of postmenopausal women. 2005

(39) Desley L. White* and Avril Collinson, Red Meat, Dietary Heme Iron, and Risk of Type 2 Diabetes: The involvement of Advanced Lipoxidation Endproducts1,2 Adv. Nutr. 4: 403–411, 2013.

(40) Front Pharmacol. 2012; 3: 55. Published online Apr 3, 2012. PMCID: PMC3318228 The Role of Bilirubin in iabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Diseases
Libor Vítek.

(41) Pellegrini N, Serafini M, Colombi B et al. Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. J Nutr 2003;133:2812-9.

(42) Pellegrini N, Serafini M, Salvatore S, Del RD, Bianchi M, Brighenti F. Total antioxidant capacity of spices, dried fruits, nuts, pulses, cereals and sweets consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. Mol Nutr Food Res 2006;50:1030-8.

(43) M. Nagao, H. Iso, K. Yamagishi, C. Date, et A. Tamakoshi, « Meat consumption in relation to mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women », Eur. J. Clin. Nutr., vol. 66, no 6, p. 687–693, 2012.

(44) Ferrandez A, Piazuelo E, Castells A. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012;26:185-95.

(45) Whiteman D, Muir J, Jones L, Murphy M, Key T. Dietary questions as determinants of mortality: the OXCHECK experience. Public health nutrition [Internet]. 1999 [cité 13 août 2014];2(04):477‑87. Disponible sur: http://journals.cambridge.org/abstract_S136898009900066X

(46) FranceAgriMer, CONSOMMATION MONDIALE DE VIANDE : état des lieux, dynamique, défis et erspectives: http://www.franceagrimer.fr/content/download/7015/40697/file/Conso-2011.pdf

ANNEXE I : Association entre les facteurs d'ajustement et la mortalité, mortalité totale, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008. Risque relatif et intervalle de confiance à 95%.

Variables	Cas(n)	PA	RR estimé[1]	$CI_{95\%}$	RR estimé[2]	$CI_{95\%}$
Variables socio-démographiques						
Statut tabagique						
non fumeuse	38679	525992	1		1	
fumeuse	9822	130635	1,423	[1,27-1,58]	1,423	[1,27-1,58]
ancienne fumeuse	23756	323685	1,012	[0,93-1,10]	1,049	[0,96-1,14]
P globale				<0,0001		<0,0001
Consommation d'alcool (g/jour)						
0	8874		1		1	
]0 - 10]	34335	119352	0,808	[0,72-0,90]	0,809	[0,72-0,90]
]10 - 20]	14777	468032	0,83	[0,73-0,94]	0,834	[0,73-0,94]
>20	14271	200695	0,967	[[0,85-1,09]	0,914	[0,80-1,03]
P tendance				0,0359		0,3735
IMC (kg/m²)						
<18,5		33590	1		1	
[18,5 - 25[		744582	0,634	[0,53-0,75]	0,656	[0,54-0,78]
≥ 25		202141	0,845	[0,70-1,01]	0,829	[0,68-1,00]
P tendance				<,0001		0,0004
Etude						
inf bac +2	10084	134516	1		1	
sup bac +2	62173	845796	0,888	[0,80-0,97]	0,951	[0,86-1,04]
P globale				0,0157		0,0951
Activité physique (METs)						
22,90 ≥	18057	243874	1		1	
]22,91 - 37,97]	18334	249590	0,828	[0,74-0,91]	0,863	[0,77-0,95]
]37,97 - 60,76]	17804	242280	0,813	[0,73-0,90]	0,863	[0,76-0,95]
>60,76	18062	244568	0,805	[0,72-0,89]	0,84	[0,75-0,93]
P tendance				0,0006		0,0052
Variables alimentaires						
Apport énergétique totale [3] (médiane, kcal/jour)						
1527	18030	242439	1		1	
1915	18035	246081	0,919	[0,83-1,01]	0,971	[0,87-1,08]
2250	18027	246453	0,925	[0,83-1,02]	0,971	[0,85-1,10]
2765	18030	245338	0,971	[0,87-1,07]	0,994	[0,83-1,18]
P tendance				0,611		0,866
Fruits et légumes (médiane, g/jour)						
200	18063	243672	1,00		1,00	

336	18068	245537	0.821	[0.739-0.912]	0,836	[0,75-0,92]
459	18060	245763	0.827	[0.746-0.917]	0,851	[0,76-0,94]
667	18063	245530	0.811	[0.732-0.898]	0,834	[0,75-0,92]
P de tendance				0.0005		0.02
Acides gras saturés (médiane, g/jour)						
21,96	18065	243322	1			
30,1095	18064	245200	1,089	[0,97-1,21]	1,1	[0,98-1,22]
37,819	18064	246221	1,115	[0,98-1,26]	1,114	[0,97-1,26]
50,1355	18064	245571	1,258	[[1,08-1,45]	1,161	[0,99-1,35]
P tendance				0,0028		0,0726
Antécédents						
Antécédents personnel de cancer						
non	68478		1		1	
oui	3779	931183	2,768	[2,50-3,06]	2,827	[2,55-3,12]
P globale		49130		<,0001		<,0001
Antécédents personnel de mcv						
non	71719	601477	1		1	
oui	538	378835	1,12	[1,04-1,20]	1,062	[0,98-1,14]
P globale				0,0028		0,1186
Antécédents personnel de diabète						
non	44188	973159	1		1	
oui	28069	7154	1,091	[0,774-1,53]	0,906	[0,64-1,27]
P globale				0,6193		0,5738
Antécédents familiaux de cancer						
non	39598	526033	1		1	
oui	32659	454279	1,082	[1,01-1,16]	1,061	[0,98-1,14]
P globale				0,0352		0,1135

(1) : Modèle ajusté sur l'âge, l'apport énergétique total (quartiles).

(2) :Modèle ajusté sur l'âge, l'apport énergétique totale (quartiles), le statut tabagique, l'IMC, la consommation d'alcool (classe), l'activité physique (quartile), la consommation de fruits et légumes, la consommation d'acides gras, le niveau d'éducation, les antécédents personnels de maladies cardiovasculaires, de cancer, et de diabète, les antécédents familiaux de cancer.

ANNEXE II : Association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie (en quartile) et la mortalité totale après ajustement sur le calcium en quartile ou en quintile, la vitamine B9, la vitamine C, le béta-carotène, et la capacité antioxydante totale, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008, Risque relatif et intervalle de confiance à 95%.

	Risques relatifs				
Variables	Q1	Q2	Q3	Q4	P
		Viande rouge (g/jour)			
Personnes-années	244911	245739	245848	243813	
Cas	18063	18066	18064	18064	
Cas décès totaux	775	746	678	688	
Multivarié[(1)] + charcuterie +	1	1,01	0,98	1,07	
calcium		[0,91-1,11]	[0,87-1,08]	[0,95-1,19]	0,31
Multivarié[(2)] + charcuterie +	1	1,00	0,97	1,06	
capacité antioxydante totale		[0,90-1,11]	[0,87-1,07]	[0,94-1,17]	0,42
		Charcuterie (g/jour)			
personnes-années	243984	245815	245819	244693	
cas	18062	18066	18049	18077	
Cas décès totaux	799	717	695	676	
Multivarié[(1)] + viande rouge +	1	1,02	1,07	1,13	
calcium		[0,91-1,12]	[0,96-1,19]	[1,00-1,26]	0,03
Multivarié[(2)] + viande rouge +	1	1,01	1,06	1,10	
capacité antioxydante totale		[0,91-1,12]	[0,95-1,18]	[0,98-1,24]	0,06
		Viande rouge totale (g/jour)			
personnes-années	244751	245790	245355	244415	
cas	18063	18062	18065	18064	
Cas décès totaux	804	714	717	652	
Multivarié[(1)] + **calcium**	1	1.00 [0,89-1,10]	1,11 [0,99-1,23]	1,10 [0,97-1,24]	0,05
Multivarié[(3)] + **capacité antioxydante totale**	1	0,99 [0,89-1,09]	1,09 [0,98-1,21]	1,08 [0,96-1,21]	0,10

(1) Modèle ajusté sur l'âge, l'apport énergétique totale, le statut tabagique, l'IMC, la consommation d'alcool (classe), l'activité physique, la consommation de fruits et légumes, la consommation d'acides gras, le niveau d'éducation, les antécédents personnels de maladies cardiovasculaires, de cancer, et de diabète, les antécédents familiaux de cancer et le calcium complémentaire (variables prise en dépendantes du temps).

(2) Modèle ajusté sur l'âge, l'apport énergétique totale, le statut tabagique, l'IMC, la consommation d'alcool (classe), l'activité physique, la consommation de fruits et légumes, la consommation d'acides gras, le niveau d'éducation, les antécédents personnels de maladies cardiovasculaires, de cancer, et de diabète, les antécédents familiaux de cancer et la capacité anti-oxydante totale.

(3) : P de tendance : La valeur médiane a été attribuée pour chaque catégorie de la variable en classe et, cette nouvelle variable est utilisée en continu dans le modèle.

ANNEXE III : Association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie (en quartile) et la mortalité totale après stratification sur la capacité antioxydante totale, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008, Risque relatif et intervalle de confiance à 95%.

		Risques relatifs			
Capacité antioxydante < médiane	Q1	Q2	Q3	Q4	P[(2)]
		Viande rouge (g/jour)			
Cas	9635	9239	8996	8252	
Cas décès	435	381	349	321	
Multivarié[(1)] + charcuterie	1	0.97	0.99	1.09	
		[0.84-1.11]	[0.85-1.14]	[0.93-1.27]	0.27
		Charcuterie (g/jour)			
cas	10016	9483	8752	7871	
Cas décès	472	380	338	296	
Multivarié[(1)] + Viande rouge	1	1.00	1.06	1.13	
		[0.87-1.15]	[0.91-1.23]	[0.96-1.32]	0.11
		Viande rouge totale (g/jour)			
cas	9986	9426	8909	7801	
Cas décès	468	370	350	298	
Multivarié[(1)]	1	0.98	1.11	1.20	
		[0.85-1.13]	[0.96-1.28]	[1.01-1.41]	0.02
		Risques relatifs			
Capacité antioxydante > médiane	Q1	Q2	Q3	Q4	P[(2)]
		Viande rouge (g/jour)			
Cas	8426	8818	9067	9812	
Cas décès	340	365	329	367	
Multivarié[(1)] + charcuterie	1	1.06	0.96	1.05	
		[0.91-1.27]	[0.82-1.12]	[0.89-1.22]	0.78
		Charcuterie (g/jour)			
cas	8046	8574	9297	10206	
Cas décès	327	337	357	380	
Multivarié[(1)] + Viande rouge	1	1.04	1.08	1.11	
		[0.88-1.20]	[0.92-1.2]	[0.94-1.31]	0.19
		Viande rouge totale (g/jour)			
cas	8077	8627	9156	10263	
Cas décès	336	344	367	354	
Multivarié[(1)]	1	1.01	1.09	1.01	
		[0.87-1.18]	[0.93-1.27]	[0.85-1.19]	0.78

P interaction viande rouge - cap. antioxydante	0.69
P interaction charcuterie - cap. Antioxydante	0.88
P interaction viande rouge totale - cap. Antioxydante	0.72

(1) : Modèle ajusté sur l'âge, l'apport énergétique totale (quartiles), le statut tabagique, l'IMC, la consommation d'alcool (classe), l'activité physique (quartile), la consommation de fruits et légumes, la consommation d'acides gras, le niveau d'éducation, les antécédents personnels de maladies cardiovasculaires, de cancer, et de diabète, et les antécédents familiaux de cancer.

(2) : P de tendance : La valeur médiane a été attribuée pour chaque catégorie de la variable en classe et, cette nouvelle variable est utilisée en continu dans le modèle.

ANNEXE IV : Association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie (en quartile) et la mortalité totale avec la variable *tabac* prise en dépendante du temps, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008, Risque relatif et intervalle de confiance à 95%.

	Risques relatifs				
Variables	Q1	Q2	Q3	Q4	P [2]
		Viande rouge (g/jour)			
personnes-années	244128	246702	245178	244303	
cas	18063	18066	18064	18064	
cas	780	752	662	693	
Multivarié[1] + charcuterie	1,00	1,01	0,98	1,07	
		[0,91-1,11]	[0,87-1,08]	[0,96-1,19]	0,28
		Charcuterie (g/jour)			
personnes-années	243066	248124	244703	244418	
cas	18062	18066	18049	18077	
cas	799	717	695	676	
Multivarié[1] + viande rouge	1,00	1,02	1,07	1,13	
		[0,91-1,12]	[0,96-1,19]	[1,01-1,26]	0,03
		Viande rouge totale (g/jour)			
personnes-années	244174	246452	245180	244504	
cas	18063	18062	18065	18064	
cas	804	714	717	652	
Multivarié[1]	1,00	1,00	1,11	1,11	
		[0,90-1,10]	[0,99-1,23]	[0,98-1,24]	0,04

(1) : Modèle ajusté sur l'âge, l'apport énergétique totale (quartiles), le statut tabagique, l'IMC, la consommation d'alcool (classe), l'activité physique (quartile), la consommation de fruits et légumes, la consommation d'acides gras, le niveau d'éducation, les antécédents personnels de maladies cardiovasculaires, de cancer, et de diabète, et les antécédents familiaux de cancer.

(2) : P de tendance : La valeur médiane a été attribuée pour chaque catégorie de la variable en classe et, cette nouvelle variable est utilisée en continu dans le modèle.

ANNEXE V : Association entre la consommation de fer héminique nitrosylé et non nitrosylé (en quartile) et la mortalité totale, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008. Risque relatif et intervalle de confiance à 95%.

	Risques relatifs				
	Q1[3]	Q2	Q3	Q4	P[2]
Hème non nitrosylé (mg/jour)					
personnes-années	244128	246702	245178	244303	
Cas	18051	18099	18031	18073	
Cas décès	772	733	683	699	
ajusté sur âge + énergie	1	1.011	1.010	1.152	
		[0.913-1.119]	[0.909-1.122]	[1.034-1.284]	0.01
Multivarié[1] + hème nitrosylé	1	0.992	0.980	1.060	
		[0.895-1.099]	[0.880-1.092]	[0.945-1.189]	0.91
Hème nitrosylé (mg/jour)					
personnes-années	243066	248124	244703	244418	
Cas	17966	18223	18010	18055	
Cas décès	781	725	725	656	
ajusté sur âge + énergie	1	0.967	1.077	1.131	
		[0.848-1.102]	[0.944-1.229]	[0.983-1.302]	0.03
Multivarié[1] + hème non nitrosylé	1	0.996	1.071	1.051	
		[0.899-1.104]	[0.964-1.190]	[0.935-1.182]	0.27
Hème nitrosylé et hème non nitrosylé (mg/jour)					
personnes-années	244174	246452	245180	244504	
Cas	18047	18087	18045	18075	
Cas décès	793	721	688	685	
ajusté sur âge + énergie	1	0.984	1.032	1.145	
		[0.889-1.089]	[0.929-1.146]	[1.026-1.279]	0.01
Multivarié[1] + viande rouge totale	1	0.977	1.006	1.070	
		[0.882-1.082]	[0.905-1.120]	[0.954-1.200]	0.20

(1) : Modèle ajusté sur l'âge, l'apport énergétique totale (quartiles), le statut tabagique, l'IMC, la consommation d'alcool (classe), l'activité physique (quartile), la consommation de fruits et légumes, la consommation d'acides gras, le niveau d'éducation, les antécédents personnels de maladies cardiovasculaires, de cancer, et de diabète, et les antécédents familiaux de cancer.

(2) : P de tendance : La valeur médiane a été attribuée pour chaque catégorie de la variable en classe et, cette nouvelle variable est utilisée en continu dans le modèle.

ANNEXE VI : Association entre la consommation de fer héminique nitrosylé et non nitrosylé (en quartile) et la mortalité totale avec ajustement sur le zinc et le calcium, n=72257 femmes, cohorte E3N, France, 1993-2008. Risque relatif et intervalle de confiance à 95%.

	Risques relatifs				
	Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	P[(2)]
			Hème non nitrosylé (g/jour)		
Personnes-années	244128	246702	245178	244303	
cas	18051	18099	18031	18073	
cas décès	772	733	683	699	
Multivarié[(1)] + hème nitrosylé + **Zinc + Calcium (quartile)**	1	0.98	0.97	1.03	
		[0.88-1.09]	[0.86-1.08]	[0.90-1.17]	0.65
Multivarié[(1)] + hème nitrosylé + **Zinc + Calcium (quintile)**	1	0.99	0.97	1.04	
		[0.88-1.09]	[0.86-1.08]	[0.90-1.18]	0.61
			Hème nitrosylé (g/jour)		
Personnes-années	243066	248124	244703	244418	
cas	17966	18223	18010	18055	
cas décès	781	725	725	656	
Multivarié[(1)] + hème non nitrosylé + **Zinc + Calcium (quartile)**	1	1.00	1.07	1.05	
		[0.89-1.10]	[0.96-1.19]	[0.93-1.18]	0.28
Multivarié[(1)] + hème non nitrosylé + **Zinc + Calcium (quintile)**	1	1.00	1.07	1.05	
		[0.90-1.10]	[0.96-1.19]	[0.93-1.18]	0.27
			Hème nitrosylé et hème non nitrosylé (g/jour)		
Personnes-années	244174	246452	245180	244504	
cas	18047	18087	18045	18075	
Cas décès	793	721	688	685	
Multivarié[(1)] + **Zinc + Calcium (quartile)**	1	0.97	0.99	1.04	
		[0.87-1.07]	[0.88-1.10]	[0.91-1.18]	0.50
Multivarié[(1)] + **Zinc + Calcium (quintile**)	**1**	0.97	0.99	1.04	
		[0.87-1.08]	[0.89-1.11]	[0.91-1.18]	0.47

(1) : Modèle ajusté sur l'âge, l'apport énergétique totale (quartiles), le statut tabagique, l'IMC, la consommation d'alcool (quartile), l'activité physique (quartile), la consommation de fruits et légumes, la consommation d'acides gras, le niveau d'éducation, les antécédents personnels de maladies cardiovasculaires, de cancer, et de diabète, les antécédents familiaux de cancer, le zinc et le calcium.

(2) : P de tendance : la valeur médiane a été attribuée pour chaque catégorie de la variable en classe et, cette nouvelle variable est utilisée en continu dans le modèle.

ANNEXE VII : Publications sur l'association entre la consommation de viande rouge et de charcuterie et la mortalité totale ou causes-spécifiques.

Publication	Type d'étude	Variable d'exposition et outcome	Estimation du risque
Whiteman et al 1999 ***Public Health Nutr. 1999 Dec;2(4):477-87*** ***IF 2012 : 2,25***	**OXCHECK Study** 9 year of follow-up United Kingdom 10 522 men and women	**Exposition (FFQ) :** **Unprocessed and processed meat intake** **Outcome :** **total mortality** (598 deaths)	**HR (95%CI) Highest versus lowest quintile of meat consumption** **Unprocessed red meat (4-7 days/week vs <1day/week)** HR = 0.71 (0.55-0.92) **Processed meat (4-7 days/week vs <1day/week)** HR = 1.05 (0.62-1.77)
Kelemen et al 2005 ***Am J Epidemiol 2005 ;161 :239-249*** ***IF 2012 : 4.78***	**IWHS** United States 15 year of follow-up 29 017 women	**Exposition (FFQ) :** **Total meat intake** **Outcome :** **All cause mortality** : 3978 deaths **Coronary heart disease mortality:** 739 deaths **cancer mortality :** 1676 deaths	**HR (95%CI) Highest versus lowest quintile of meat consumption** **Total red meat women (1.20 servings/1000 kcal vs 0.28 servings/1000 kcal)** **All cause mortality :** HR = 1.16 (1.02 – 1.32) p=0.02 **Coronary heart disease mortality:** HR = 1.44 (1.06 – 1.94) p=0.02 **cancer mortality :** HR = 0.9 (0.86 – 1.10) p=0.64
Trichopoulou et al 2009 ***BMJ 2009;338:b2337*** ***IF 2012 : 17.2***	**Greek segment of EPIC** 8.5 year of follow-up 23 349 men and women	**Exposition (FFQ) :** **Total meat intake** **Outcome :** **All cause mortality** (652 deaths)	**HR (95%CI) Highest versus lowest quintile of meat consumption** **Total red meat (≥ median vs <median)** HR = 1.15 (0.99-1.33) p=0.063
Sinha et al, 2009 ***Arch Intern Med. 2009 march 23;169(6):562-571*** ***IF 2012 : 10,6***	**NIH-AARP Diet and Health Study cohort** 10 year of follow-up 545 653 people 322 263 men 223 390 women	**Exposition (FFQ) :** **Red, and processed meat intake** **Outcome :** **total mortality, death due to cancer, CVD, other causes** (47 976 male total deaths and 23 276 female total deaths)	**HR (95%CI) Highest versus lowest quintile of meat consumption** **Men red meat (62.5 vs 9.8 g/1000kcal)** **Total** : HR = 1.31 (1.27-1.35) p<0.0001 **Cancer :** HR =1.22 (1.16-1.29) p<0.0001 **CDV :** HR = 1.27 (1.20-1.35) p<0.0001 **Men processed meat (22.6 vs 1.6 g/1000kcal)** **Total** : HR = 1.16 (1.12-1.20) p<0.0001

Publication	Type d'étude	Variable d'exposition et outcome	Estimation du risque
			Cancer : HR =1.12 (1.06-1.19) p=0.0001 **CDV :** HR = 1.09 (1.03-1.15) p=0.0001 **Women red meat (62.5 vs 9.8 g/1000kcal)** **Total** : HR = 1.36 (1.30-1.43) p<0.0001 **Cancer :** HR =1.20 (1.12-1.30) p<0.0001 **CDV :** HR = 1.50 (1.37-1.65) p<0.0001 **Women processed meat (22.6 vs 1.6 g/1000kcal)** **Total** : HR = 1.25 (1.20-1.31) p<0.0001 **Cancer :** HR =1.11 (1.04-1.19) p=0.0001 **CDV :** HR = 1.38 (1.26-1.51) p<0.0001 **Red and processed meat intakes were associated with modest increases in total mortality, cancer mortality and CVD mortality.**
Nagao et al, 2012 ***European journal of Clinical Nutrition 66, 687-693*** ***IF 2012 : 2,76***	**The Japan Collaborative Cohort (JACC) study** 51 683 japaneses 20 466 hommes, 31 217 femmes 820 076 person-years of follow-up	**Exposition (FFQ) :** **consumption of meat** (beef, prok, poultry, liver and processed meat) **Outcome :** **Mortality from cardiovascular diseases** (2685 cas: 537 ischemic heart diseases (IHD), 1209 stroke)	**HR (95%CI) Highest versus lowest quintile of meat consumption** **Men (77.6 vs 10.4g/day)** **IHD** : HR = 0.66 (0.45-0.97) p=0.015 **Stroke :** HR =1.10 (0.84-1.43) p=0.46 **Total:** HR = 1.00 (0.84-1.20) p=0.99 **Women (59.9 vs 7.5g/day)** **IHD** : HR = 1.22 (0.81-1.83) p=0.40 **Stroke :** HR =0.91 (0.70-1.19) p=0.36 **Total:** HR = 1.07 (0.90-1.28) p=0.35
Pan et al, 2012 ***Arch Intern Med. 2012 Apr 9;172(7):555-6*** ***IF 2012 : 10,6***	**The health Professional Follow-up study (1986-2008)** 37 698 men **The Nurses'Health Study**	**Exposition (FFQ) :** **Red and processed meat** **Outcome :** **Mortality total, cancer, CDV**	**HR (95%CI) For 1 serving per day increase** **Unprocessed red meat (85g = 1 serving)** **total :** HR = 1.13 (1.07-1.20)

Publication	Type d'étude	Variable d'exposition et outcome	Estimation du risque
	(1980-2008) 83 644 women	(23 926 deaths: 5910 CDV, 9464 cancer)	**CDV :** HR =1.18 (1.13-1.23) **Cancer :** HR = 1.10 (1.06-1.14) **Processed red meat** **total :** HR = 1.20 (1.15-1.24) **CDV :** HR =1.21 (1.13-1.31) **Cancer :** HR = 1.16 (1.09-1.23) **Red meat consumption is associated with an increased risk of total, CVD, and cancer mortality. Substitution of other healthy protein sources for red meat is associated with a lower mortality risk.**
Takata et al, 2013 ***Plos ONE 8(2)*** ***IF 2012 : 3,73***	**The Shanghai Women's Health Study** 74 941 femmes **The Shanghai Men's Health Study** 61 483 hommes	**Exposition (FFQ) :** **Red meat or poultry intake** **Outcome :** **Mortality total, cancer, CDV** (4210 deaths in women, 2733 deaths in men)	**HR (95%CI) Highest versus lowest quintile of meat consumption** **Men red meat (114.9 vs 20.0 g/day)** **Total** : HR = 1.18 (1.02-1.35) p=0.02 **Cancer :** HR =1.17 (0.95-1.44) p=0.12 **CDV :** HR = 1.15 (0.90-1.48) p=0.41 **Women red meat (94.8 vs 15.0 g/day)** **Total** : HR = 0.92 (0.82-1.03) p=0.54 **Cancer :** HR =0.92 (0.78-1.09) p=0.62 **CDV :** HR = 0.89 (0.72-1.09) p=0.37 Pork constituted at least 95% of total meat intake for both women and men. **Red meat intake was associated with increased total mortality among men, but not among women;** This sex difference was statistically significant (P = 0.01). Red meat intake was associated with increased risk of ischemic heart disease mortality (and with decreased risk of hemorrhagic stroke mortality. There were suggestive inverse associations of poultry intake with risk of total and all-CVD mortality

Publication	Type d'étude	Variable d'exposition et outcome	Estimation du risque
			among men, but not among women.
Kappeler et al, 2013 ***European journal of clinical nutrition (2013) 67, 598-606*** ***IF 2012 : 2.76***	**NHANES III** 17 611 participants	**Exposition (FFQ) :** **Meat intake** (red meat, processed meat) **Outcome :** **Mortality total, cancer, CVD** (3683 deaths: 1554 CDV, 794 cancer)	**HR (95%CI) Highest versus lowest quintile of meat consumption** **Neither red meat and nor processed meat consumption were consistently associated with all-cause or cause-specific mortality.**
Rohrmann et al, 2013 ***BMC Medecine 2013, 11 :63*** ***IF 2012 = 6,68***	**EPIC** 448 568 men and women	**Exposition (FFQ) :** **Meat consumption** **Outcome :** **Mortality total, cause specific** (26 344 deaths)	After multivariate adjustment, a **high consumption of red meat was related to higher all-cause mortality (hazard ratio (HR) = 1.14, 95% confidence interval (CI) 1.01 to 1.28**, 160+ versus 10 to 19.9 g/day), and the association was **stronger for processed meat (HR = 1.44, 95% CI 1.24 to 1.66, 160+ versus 10 to 19.9 g/day)**. After correction for measurement error, higher all-cause mortality remained significant only for processed meat (HR = 1.18, 95% CI 1.11 to 1.25, per 50 g/d). Significant associations with processed meat intake were observed for cardiovascular diseases, cancer, and 'other causes of death'. The consumption of poultry was not related to all-cause mortality.
Lee et al, 2013 ***Am J Clin Nutr 2013 ;98 :1032-41***	**8 Asian Prospective Cohort Studies** 112 310 men 184 411 women	**Exposition (FFQ) :** **Meat consumption** **Outcome :** **Mortality total, cause specific In Asia**	**Red meat consumption was substantially lower in the Asian countries than in the United States**. Fish and seafood consumption was higher in Japan and Korea than in the United States. **Our pooled analysis found no association between intake of total meat (red meat, poultry, and fish/seafood) and risks of all-cause, CVD, or cancer mortality among men and women**; HRs (95% CIs) for all-cause mortality from a comparison of the highest with the lowest quartile were 1.02 (0.91, 1.15) in men and 0.93 (0.86, 1.01) in women.
Larsson et *al*. ***Am J Epidemiol.***	**8 Prospective Cohort Studies** 1 330352 participants	**Exposition (FFQ) :** **Meat intake** (red meat, processed	**Summary HR (95%CI) Highest versus lowest quintile of meat consumption**

Publication	Type d'étude	Variable d'exposition et outcome	Estimation du risque
2014;179(3):282–289		meat, total meat) **Outcome :** **Mortality total, cause specific** **137 376**	**Red meat** **Total** : HR = 1.10 (0.98-1.22) p=, n=6 studies **Unprocessed red meat** **Total** : HR = 1.23(1.17-1.28) p=, n=6 studies **Total red meat** **Total** : HR = 1.29 (1.24-1.35) p=, n=5 studies
Lee et al, 2013 **Am J Clin Nutr** **2005;81:787–91.**	**The Iowa Women's Health Study** 34 492 Postmenopausal women	**Exposition (FFQ) :** **Quartiles of dietary:** heme iron, non heme iron, or zinc intake **Outcome :** **Mortality CVD** 1767 : (1020 IHD, 348 stroke, and 399 other death)	Among women who consumed _10 g alcohol/d, after adjustment for CVD risk factors in a model that contained dietary heme iron, nonheme iron, and zinc intakes, dietary heme iron showed a positive association, dietary nonheme iron showed a U-shaped association, and dietary zinc showed an inverse association with CVD mortality. For example, the relative risks (RRs) for categories of dietary heme iron were 1.0, 1.46, 1.52, 1.73, and 2.47 (*P* for trend _ 0.04); corresponding RRs for dietary nonheme iron were 1.0, 0.93, 0.63, 0.83, and 1.20 (*P* for quadratic term _ 0.02). The corresponding RRs for dietary zinc were 1.0, 0.61, 0.59, 0.57, and 0.37 (*P* for trend _ 0.07). In an analysis restricted to those who consumed _30 g alcohol/d, the risk gradients strengthened.

Diplôme : Ingénieur
Spécialité : Agronome
Enseignant référent : Mathieu Emily
Spécialisation : Statistiques appliquées

Auteur(s) : Valérie DYEVRE
Date de naissance : 03/02/1991
Nb pages : Annexes : 7
Année de soutenance : 2014

Titre français : Etude de la relation entre consommation de viandes rouges et de charcuteries et mortalité toutes-causes et causes-spécifique dans la cohorte E3N

Titre anglais: Association between red and processed meat and all-cause and cause-specific mortality in the E3N cohort

Résumé :

Selon plusieurs études épidémiologiques, certains composés contenus dans la viande rouge et la charcuterie pourraient être responsable d'une augmentation de la mortalité, en particulier, la mortalité liée à certaines pathologies comme les maladies cardiovasculaires, ou les cancers. Aujourd'hui, en France, ces maladies sont responsables respectivement de 30% des décès. Ainsi améliorer la prévention nutritionnelle aurait un impact non négligeable en termes de santé publique. Ce rapport étudie donc la relation entre consommation de viandes rouges et de charcuteries et mortalité dans la cohorte E3N. Cette étude prospective porte sur 100 000 femmes suivies depuis 24 années. Au cours de notre étude, aucune association entre le risque de mortalité totale et la consommation de viande rouge n'a été détecté. En revanche, la consommation de charcuterie et de viande totale était positivement liée à la mortalité totale. Notre hypothèse d'un effet potentiel sur la mortalité du fer héminique contenu dans la viande rouge et la charcuterie, n'a pas été vérifiée, tout comme la « neutralisation » potentiel de certains nutriments sur la charcuterie, hormis pour les antioxydants totaux chez qui nous avons trouvé une différence de risque de décès entre les grands et les petits consommateurs d'antioxydants. Enfin l'association inverse trouvée entre les antioxydants et la mortalité totale et par maladies cardiovasculaires semble suggérer un rôle majeur des antioxydants sur la santé humaine.

Abstract :

According to several epidemiological studies, some components contained in the red meat and the processed meat could be responsible for the increasing mortality, in particularly, mortality from certain diseases such as cardiovascular disease or by cancer. Today, in France, these diseases are respectively responsible for 30% of deaths. Thus, improve the nutritional prevention would have a significant impact in term of public health. So, this report studies the association between red and processed meat and mortality in the E3N cohort. This prospective study focused on 100,000 women followed for 24 years. In our study, no association between total mortality and consumption of red meat has been detected. In contrast, the consumption of processed meat and total red meat was positively associated with total mortality. Our hypothesis of a potential effect on mortality of heme iron (contained in red meat processed meat), has not been verified, as the "neutralization" potential of some nutrients on the processed meats, except for total antioxidants in that we found a difference in risk of death between large and small consumers of antioxidants. Finally, the inverse association found between antioxidants and total mortality and cardiovascular disease seems to suggest a major role of antioxidants on human health.

Mots-clés : Viande rouge, charcuterie, mortalité, étude épidémiologiques, cohort E3N
Key Words: Red meat, processed meat, mortality, epidemiological study, E3N cohort