



**HAL**  
open science

# Compléments alimentaires vitaminiques et minéraux : surveillance épidémiologique ; caractéristiques des consommateurs et association avec le risque de cancer

Mathilde Touvier

## ► To cite this version:

Mathilde Touvier. Compléments alimentaires vitaminiques et minéraux : surveillance épidémiologique ; caractéristiques des consommateurs et association avec le risque de cancer. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2006. Français. NNT : 2006NAN11302 . tel-01776010

**HAL Id: tel-01776010**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01776010>**

Submitted on 24 Apr 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ppn 110 330 822

T/NCY/2006/TOUVIER

06302

H 181 173

Double

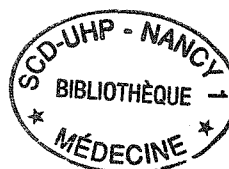
UNIVERSITE HENRI POINCARÉ NANCY I, FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

**THÈSE**

Pour obtenir le grade de  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE HENRI POINCARÉ NANCY I

**Discipline : Santé Publique – Epidémiologie**

**Mathilde TOUVIER**



**Compléments alimentaires vitaminiques et minéraux :  
surveillance épidémiologique ;  
caractéristiques des consommateurs et association avec le risque de cancer**

THESE DIRIGEE PAR :

**Dr. Marie-Christine BOUTRON-RUAULT**

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**14 Juin 2006**

JURY :

Monsieur le Professeur Elio Riboli (Président)

Monsieur le Docteur Pierre-Henri Duée (Rapporteur)

Madame le Docteur Hélène Grandjean (Rapporteur)

Monsieur le Professeur Francis Guillemin (Examineur)

Monsieur Jean-Luc Volatier (Examineur)

Madame le Docteur Marie-Christine Boutron-Ruault (Examineur)

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1





## *Remerciements*

*Je remercie le Pr Elio Riboli de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.*

*Je remercie le Dr Pierre-Henri Duée et le Dr Hélène Grandjean qui m'ont fait l'honneur d'accepter la charge de rapporteur de cette thèse.*

*Je remercie cordialement le Pr Francis Guillemain d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.*

*Un immense et chaleureux merci à Marie-Christine Boutron-Ruault pour ses précieux conseils, sa disponibilité et son écoute sur ce projet. Elle a su faire preuve de grandes qualités pédagogiques, scientifiques et humaines et elle a toujours été là lorsque j'ai eu besoin d'elle. J'ai énormément appris à ses côtés et je lui adresse toute ma reconnaissance.*

*Je remercie sincèrement Jean-Luc Volatier d'avoir suivi et soutenu mon projet de recherche depuis mon arrivée à l'AFSSA, jusqu'à la relecture du manuscrit, et d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Il a toujours fait en sorte qu'il me soit possible de mener de front mon travail à l'AFSSA et mon projet de thèse et je lui en suis extrêmement reconnaissante.*

*Merci à Françoise Clavel-Chapelon pour l'accueil chaleureux qu'elle m'a réservé au sein de son unité, ainsi que pour son suivi tout au long de ce projet jusqu'à la relecture du manuscrit.*

*Merci au Pr. Serge Hercberg d'avoir soutenu mon projet de recherche depuis mon inscription en DEA et de m'avoir accueilli dans son laboratoire au cours de mes deux premières années de thèse.*

*Merci à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, et tout particulièrement aux différents responsables de la DERNS : Pr Martin, Dr Eliazewicz et Dr Loulergue, d'avoir autorisé et soutenu ce projet de thèse.*

*Je remercie l'Ecole Doctorale de Nancy, et tout particulièrement les Professeurs Serge Briançon et Francis Guillemain pour leurs enseignements et leurs précieux conseils.*



*Je suis très reconnaissante à Lynn Salhi et Jayne Ireland pour leur aide à la rédaction des articles en anglais.*

*Merci beaucoup à Lionel Lafay pour l'attention qu'il a accordé à la relecture et correction du manuscrit.*

*Merci à Sandrine et à tous mes collègues de l'AFSSA et de l'équipe E3N pour leur aide et leur soutien.*

*Enfin, merci infiniment à Julien et à ma famille pour leur soutien tout au long de ce projet.*

## Table des matières

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>12</b>
<b>I. Définition d'un complément alimentaire.....</b>	<b>13</b>
1. Définition réglementaire .....	13
2. Définition élargie.....	13
<b>II. Marché des compléments alimentaires .....</b>	<b>14</b>
1. Une consommation établie dans plusieurs pays développés.....	14
2. Un marché français en pleine expansion.....	16
<b>III. Compléments vitaminiques/minéraux et santé publique.....</b>	<b>20</b>
1. Une contribution importante aux apports nutritionnels.....	20
2. Nécessité des études étiologiques pour la fixation des valeurs de référence utilisées en Surveillance .....	21
<b>IV. Objectifs de ce travail de thèse .....</b>	<b>22</b>
1. Première partie – Surveillance épidémiologique .....	22
2. Seconde partie – Epidémiologie étiologique.....	22
<b>1<sup>ERE</sup> PARTIE : EPIDEMIOLOGIE DES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES :</b>	
<b>APPROCHE SURVEILLANCE .....</b>	<b>24</b>
<b>I. Introduction – Contexte .....</b>	<b>25</b>
1. Etat des connaissances en matière d'impact de la consommation de compléments sur l'augmentation des apports nutritionnels et sur les risques d'excès.....	25
A. Amélioration d'apports alimentaires insuffisants.....	25
B. Apports potentiellement excessifs .....	26
2. Mesure du bénéfice nutritionnel de la consommation de compléments par la diminution de l'inadéquation d'apport.....	27
3. Mesure du risque nutritionnel de la consommation de compléments par l'augmentation des dépassements des limites de sécurité .....	30
<b>II. Evaluation des dépassements de limites de sécurité et des prévalences d'inadéquation dans un échantillon de consommateurs de compléments</b>	

<b>alimentaires : Synopsis de l'article "Efficacy and safety of regular vitamin and mineral supplement use in France: results from the ECCA study" [70]</b> .....	<b>32</b>
1. Sujets et Méthodes .....	33
A. Sujets .....	33
B. Collecte des données .....	33
C. Analyse .....	34
a. Description de la population d'étude .....	34
b. Prévalence d'apport inadéquat .....	34
c. Proportion de sujets dépassant les Limites de Sécurité .....	34
d. Estimation de l'apport usuel total en micronutriments, à partir d'une courte période de recueil .....	35
e. Nutriments d'intérêt .....	36
2. Résultats .....	36
A. Caractéristiques socio-démographiques et comportementales de la population d'étude.....	36
B. Caractéristiques de la consommation de compléments .....	36
C. Prévalence d'inadéquation .....	36
D. Proportion de sujets dépassant les Limites de Sécurité .....	39
<b>III. Discussion - Perspectives</b> .....	<b>40</b>
1. Dualité de la contribution des compléments alimentaires.....	40
2. Aspects à confirmer ou investiguer .....	42
A. Représentativité de l'échantillon .....	42
B. Mesure de l'apport usuel total en micronutriments.....	42
C. Consommation de compléments alimentaires des personnes âgées et autres groupes de population spécifiques .....	43
D. Actualisation des données .....	44
3. L'enquête INCA2 .....	44
A. Une réponse aux limites précédemment énoncées .....	44
B. Présentation des questionnaires INCA2 sur la consommation de compléments.....	45
a. Carnet de consommation de compléments alimentaires.....	45
b. Questionnaire informatisé administré en face à face, sur la consommation de compléments alimentaires durant les douze derniers mois .....	47
C. Présentation de la base de composition des compléments alimentaires.....	48

D. Rôle de l'enquête INCA2 dans le domaine de la surveillance des consommations de compléments alimentaires .....	57
a. Evaluation des consommations actuelles de compléments en France, et caractérisation des consommateurs de compléments .....	57
b. Evaluation de l'impact de la prise de compléments sur l'inadéquation d'apport et sur les dépassements des limites de sécurité .....	57
4. Aliments enrichis : vers une meilleure prise en compte dans les études futures .....	58

**2<sup>EME</sup> PARTIE : EPIDEMIOLOGIE DES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES : APPROCHE ETIOLOGIQUE .....** **62**

**I. Introduction – Contexte .....** **63**

**II. Facteurs alimentaires, socio-démographiques et comportementaux associés à la prise de compléments alimentaires vitaminiques/minéraux .....** **64**

1. Etat des connaissances .....	64
2. Synopsis de l'article "Dietary and cancer-related behaviors of vitamin/mineral dietary supplement users in a large cohort of French women" [151].....	66
A. Objectif.....	66
B. Matériel et Méthodes .....	66
a. Sujets .....	66
b. Collecte des données .....	66
Consommation de compléments alimentaires.....	66
Comportements liés au risque de cancers et caractéristiques socio-démographiques .....	67
Consommation alimentaire .....	67
c. Analyses .....	67
Comportements liés au risque de cancers et caractéristiques socio-démographiques des consommatrices de compléments .....	67
Caractéristiques alimentaires des consommatrices de compléments .....	68
C. Résultats.....	68
a. Comportements liés au risque de cancers et caractéristiques socio-démographiques des consommatrices de compléments .....	68
b. Caractéristiques alimentaires des consommatrices de compléments .....	69

<b>III. Interaction entre bêta-carotène et statut tabagique sur le risque de cancers liés</b>	
<b>au tabac</b> .....	<b>75</b>
1. Etat des connaissances .....	75
2. Synopsis de l'article : "Dual association of beta-carotene with risk of tobacco-related cancers in a cohort of French women" [202] .....	77
A. Objectif.....	77
B. Matériel et Méthodes .....	77
a. Données médicales .....	77
b. Données de consommation alimentaire.....	77
c. Prise de compléments alimentaires .....	77
d. Apport total en bêta-carotène .....	78
e. Statut tabagique .....	78
f. Sujets.....	78
g. Analyse statistique.....	79
C. Résultats.....	81
3. Synopsis de l'article "Tobacco Use and Associations of Beta-Carotene and Vitamin Intakes with Colorectal Adenoma Risk" [206] .....	84
A. Contexte.....	84
B. Sujets et méthodes .....	86
a. Cas et témoins.....	86
b. Données .....	86
c. Analyse statistique.....	87
C. Résultats.....	87
<b>IV. Discussion - Perspectives</b> .....	<b>90</b>
1. Aspects à confirmer ou investiguer pour l'étude de l'interaction entre bêta-carotène et tabac.....	90
A. Doses de bêta-carotène .....	90
a. Une seule variable pour l'exposition totale au bêta-carotène (aliments + compléments) .....	90
b. Faible risque de chevauchement entre les catégories d'apport alimentaire et la catégorie des femmes se supplémentant en bêta-carotène .....	91
c. Doses de bêta-carotène vraisemblablement nutritionnelles .....	92
d. Conséquences en termes de recommandations .....	93

B. Doses de tabac .....	94
C. Durée, temporalité .....	94
D. Mécanismes sous jacents à l'interaction entre bêta-carotène et tabac.....	96
E. Analyses par localisation de cancers.....	97
F. Interaction entre bêta-carotène et alcool ou acides gras .....	98
G. Analyses chez les hommes et étude de l'influence du sexe .....	98
2. Nouveaux outils mis en place et perspectives de recherche.....	99
A. Questionnaire E3N Q8 sur la consommation de compléments alimentaires .....	99
B. Exemples d'application du questionnaire E3N Q8 en termes d'épidémiologie étiologique des compléments alimentaires.....	103
C. Etude de l'interaction entre bêta-carotène et tabac dans la cohorte EPIC.....	104
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>105</b>
<b>I. Synthèse et interprétation des résultats principaux .....</b>	<b>106</b>
<b>II. Conséquences en termes de santé publique .....</b>	<b>108</b>
<b>III. Conséquences pour la recherche et perspectives .....</b>	<b>109</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>112</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>137</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>250</b>
<b>TITRE EN ANGLAIS.....</b>	<b>250</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>250</b>
<b>LABORATOIRE D'ACCUEIL .....</b>	<b>250</b>

## **Liste des annexes**

Annexe 1 : Liste des publications préparées au cours de la thèse, et tirés à part de ces publications .....	138
Annexe 2 : Carnet de consommation de compléments alimentaires de l'enquête ECCA (pour 2 produits).....	204
Annexe 3 : Carnet de consommation alimentaire de l'enquête ECCA (pour 1 jour).....	207
Annexe 4 : Carnet de consommation de compléments alimentaires de l'enquête INCA2 (pour un produit) .....	221
Annexe 5 : Questionnaire face à face de consommation de compléments alimentaires de l'enquête INCA2 pour les adultes (18 ans et plus).....	226
Annexe 6 : Manuel d'utilisation de la base de composition des compléments en lien avec l'enquête INCA2 .....	237

## Liste des figures

Figure 1. Répartition du marché des compléments alimentaires par circuit de distribution (%) <sup>a</sup> ....	18
Figure 2. Les principaux segments de vente en pharmacie (%) <sup>a</sup> .....	19
Figure 3. Les principaux segments de vente en grandes et moyennes surfaces (%) <sup>a</sup> .....	20
Figure 4. Illustration géométrique de l'estimation de la prévalence d'inadéquation d'apport par le pourcentage de sujets ayant des apports inférieurs au BNM (=Estimated Average Requirement, EAR) [63] .....	28
Figure 5. Relations de la base de données des compléments alimentaires.....	49
Figure 6. Formulaire d'accueil de la base de composition des compléments alimentaires .....	50
Figure 7. Formulaire des informations générales, onglet "informations générales" (en accès "consultation").....	51
Figure 8. Formulaire des informations générales, onglet "sources d'information" .....	52
Figure 9. Formulaire des ingrédients du produit (en accès "consultation") .....	53
Figure 10. Formulaire de composition récapitulative du produit, onglet "vitamines" (en accès "consultation").....	54
Figure 11. Plan de recherche d'informations sur la composition d'un complément déclaré dans l'enquête INCA2 .....	56
Figure 12. Questionnaire Compléments alimentaires Q8 E3N .....	100



## Liste des tableaux

Tableau 1. Répartition du marché des compléments alimentaires par circuit de distribution en 2004 <sup>a</sup> .....	17
Tableau 2. Les principaux segments de vente en pharmacie en 2004 <sup>a</sup> .....	18
Tableau 3. Les principaux segments de vente en grandes et moyennes surfaces en 2004 <sup>a, b</sup> .....	19
Tableau 4. Apport moyen en micronutriments <sup>a</sup> par l'alimentation uniquement et par les aliments + compléments, prévalence d'inadéquation .....	38
Tableau 5. Proportion de sujets dépassant les Limites de Sécurité (LS) avec l'apport alimentaire uniquement, et avec l'apport total.....	39
Tableau 6. Comparaison des consommatrices (n = 17998) et non-consommatrices (n = 49231) de compléments par tertiles d'apport alimentaire quotidien par régression logistique ajustée sur l'âge et l'apport énergétique <sup>a</sup> .....	70
Tableau 7. Comparaison de la prévalence d'apport alimentaire inadéquat pour chaque micronutriment entre consommatrices et non-consommatrices de compléments (n = 67229) par régression logistique ajustée sur l'âge et l'apport énergétique <sup>a</sup> .....	72
Tableau 8. Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion selon l'apport en bêta-carotène .....	81
Tableau 9. Risques relatifs (RR) non ajustés et multivariés, et intervalles de confiance à 95% (95% IC) de cancers liés au tabac selon l'apport en bêta-carotène, stratifiés sur le statut tabagique* .....	82
Tableau 10. Apports en vitamines et en bêta-carotène et risque d'adénomes colorectaux chez les non-fumeurs et chez les fumeurs (ex-fumeurs ou actuels) <sup>1</sup> .....	88

## **INTRODUCTION GENERALE**

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, les études investiguant les mécanismes des pathologies liées à l'alimentation se sont développées, parallèlement à la découverte et à la caractérisation des substances vitaminiques et minérales. Le concept de "complément alimentaire" est apparu dans les années 70 [1, 2]. Le marché global des compléments alimentaires atteint aujourd'hui plusieurs centaines de millions d'euros par an, et est en constante progression.

Malgré l'impact potentiel en termes de santé publique de la consommation de compléments alimentaires en France, ce sujet est encore très peu documenté. Les consommations de compléments dans les pays développés et dans les pays en voie de développement représentent deux problématiques bien séparées, étant donné les différences de statuts nutritionnels et de grandes pathologies entre ces populations [3]. Ce travail de thèse porte sur la consommation de compléments alimentaires vitaminiques et minéraux chez l'adulte de 15 ans et plus en France, et nos résultats sont discutés dans un contexte de pays développés. Les autres types de compléments (acides gras, plantes, etc.) forment un ensemble vaste et nécessitent une approche spécifique ; ils ne seront donc pas étudiés ici.

## I. DEFINITION D'UN COMPLEMENT ALIMENTAIRE

### 1. DEFINITION REGLEMENTAIRE

Selon la Directive 2002/46/CE du Parlement Européen et du Conseil [4] : « On entend par "compléments alimentaires" les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis de compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ».

### 2. DEFINITION ELARGIE

Les compléments alimentaires au sens réglementaire du terme (c'est à dire tels que régis par la directive pré-citée) ne sont pas des médicaments. Notamment, ils ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cependant, de nombreux médicaments (donc

nécessitant obligatoirement une AMM) présentent des compositions similaires aux compléments. Par exemple, on trouve sur le marché français de la vitamine C aussi bien sous forme de produits classés "compléments alimentaires" au sens réglementaire, type Juvamine<sup>®</sup>, que sous forme de médicaments, type Vitamine C Upsa<sup>®</sup> ou Sargénor<sup>®</sup>. D'un point de vue réglementaire, il est important de pouvoir distinguer les apports provenant de l'un ou l'autre des deux types de produits. Cependant, en termes de santé publique l'exposition d'intérêt concerne le total des nutriments apportés par ces deux types de produits (en plus des apports par les autres sources alimentaires). De ce fait, nous considérerons ici comme compléments alimentaires au sens large l'ensemble de ces produits (compléments vitaminiques et minéraux au sens réglementaire + médicaments contenant des vitamines et/ou minéraux). Ils seront appelés compléments alimentaires dans la suite du document.

## II. MARCHE DES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES

### *1. UNE CONSOMMATION ETABLIE DANS PLUSIEURS PAYS DEVELOPPES*

Ce paragraphe présente des informations sur les prévalences de consommation de compléments alimentaires dans différents pays. Ce point a fait l'objet d'un rapport bibliographique de recherche et de synthèse des publications portant sur les outils de mesure de la consommation de compléments alimentaires et sur leur contribution aux apports nutritionnels [5]. J'ai rédigé ce rapport sous la coordination de l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), organisme public français chargé de l'évaluation des risques et des bénéfices des aliments et des compléments alimentaires et de la surveillance de leur consommation. Les principaux éléments de ce rapport sont ici synthétisés et actualisés pour ce qui concerne les prévalences de consommation de compléments.

La consommation de compléments alimentaires est largement répandue aux Etats-Unis, au Canada et en Australie notamment [6-15], ainsi que dans plusieurs pays Européens [16-22]. Les définitions de compléments alimentaires et de consommateur de compléments, ainsi que les méthodes de mesure sont variables selon les études et les pays, il est donc difficile de fournir des chiffres parfaitement comparables de prévalence de consommation. Notamment, plusieurs études ne différencient pas les compléments vitaminiques/minéraux des autres type de compléments dans les prévalences de consommation qu'elles indiquent. Cependant, les chiffres suivants fournissent des ordres de grandeur :

- Aux Etats-Unis, selon l'étude NHANES III menée entre 1988 et 1994 sur la population âgée de plus de 2 mois, durant le mois précédant l'enquête : 40% des sujets ont déclaré avoir consommé des compléments alimentaires en général [6] et plus de 32% ont déclaré avoir pris au moins un complément vitaminique/minéral [7]. Parmi les adolescents de l'étude CATCH III en 1995-1997 [8], 17,6% des sujets ont déclaré une consommation de compléments vitaminiques/minéraux sur un rappel de 24 h. Plus récemment, 34% de la population américaine prenait des compléments vitaminique/minéraux quotidiennement en 2000 d'après la grande étude nationale NHIS [9].
- Dans une étude conduite en 1997-1998 sur un échantillon de 1543 adultes canadiens, 46% des femmes et 33% des hommes ont déclaré prendre au moins un complément vitaminique/minéral ou autre sur leur rappel de 24h, la plus forte prévalence de consommation de compléments (57%) ayant été observée pour les femmes de 50 à 65 ans [10].
- En Australie, dans une étude menée sur un échantillon représentatif de la population adulte en 1983 [11], 37% des hommes et 53% des femmes ont consommé des compléments alimentaires durant le mois précédant l'enquête. Dans une enquête réalisée en 1985 chez les plus de 65 ans [12], 35,3% des hommes et 45,8% des femmes ont rapporté prendre un complément au moins une fois par semaine régulièrement au cours de l'année.
- En Angleterre, le volet adulte de l'étude NDNS, sur un échantillon représentatif, montre qu'environ 13% des sujets ont déclaré avoir consommé au moins un complément pendant l'enregistrement de 7 jours ou le questionnaire de fréquence [16]. Dans une étude récente portant sur un échantillon de la population générale anglaise (n=15 465), la question suivante a été posée aux sujets : "Do you usually take any of these supplements?". Les participants sélectionnaient les produits consommés dans une liste fermée de compléments à base de vitamines, minéraux, antioxydants et huiles de poisson, et avaient également la possibilité d'ajouter des produits à la liste proposée. Trente-cinq et demi pour cent des sujets prenaient des compléments alimentaires [17].
- Aux Pays-Bas, 17% des sujets ont consommé au moins un complément sur un enregistrement de 2 jours [18]. Dans une étude récente sur un échantillon représentatif de la population générale des Pays-Bas (n=1183, 19-91 ans), 20% des sujets prenaient quotidiennement des compléments multivitamines et minéraux [19].

- En Allemagne, dans la partie nutritionnelle de l'étude représentative "German National Health Interview and Examination Study" de 1998, environ 43% des 4030 personnes de 18-79 ans ont déclaré prendre des compléments vitaminiques/minéraux au moins une fois sur la période d'observation de 12 mois [20].
- En Irlande, dans un échantillon représentatif de 1379 adultes de 18-64 ans, 23% des sujets ont déclaré au moins un complément vitaminique/minéral ou autre sur un enregistrement de 7 jours [21].
- En Suède, la prévalence de consommation de compléments alimentaires, durant les 2 semaines précédant l'interview dans le cadre d'une enquête transversale répétée, a augmenté de 70%, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, entre 1980-81 et 1996-97, la majeure partie de cette augmentation ayant eu lieu entre 1988-89 et 1996-97. Cette prévalence atteignait 22% chez les hommes et 33% chez les femmes en 1996-97 [22].

Notons que dans tous les pays, la prévalence peut être nettement plus importante dans des groupes de population particuliers. Par exemple, on a observé 70% de consommatrices de compléments dans un échantillon de femmes enceintes en Finlande [23].

En résumé, la consommation de compléments alimentaires concerne une proportion importante de la population dans de nombreux pays développés, en particulier sur le continent Nord-américain, en Australie, ou en Europe.

## **2. UN MARCHÉ FRANÇAIS EN PLEINE EXPANSION**

Très peu de données sont disponibles concernant la prévalence de consommation de compléments alimentaires dans la population générale française. Le Baromètre Santé Nutrition conduit par l'INPES en 1996 et 2002 et fondé sur un échantillon représentatif des adultes français a estimé à environ 10% la proportion de sujets ayant consommé au moins un complément vitaminique/minéral dans les 15 jours précédant l'enquête [24, 25].

Dans l'enquête CCAF 2004 (Comportements et Consommations Alimentaires des Français), réalisée par le CREDOC (Centre de Recherche pour l'Etude et l'Observation des Conditions de Vie) entre l'automne 2002 et l'été 2003 auprès de 1042 ménages représentatifs des foyers français [26], 11,2% des adultes ont répondu positivement à la question suivante : "Consommez-vous des compléments alimentaires ou des vitamines ou minéraux sous forme de médicaments (comprimés, gélules, poudre, ampoules) ?". Il s'agissait pour 19% d'entre eux d'une consommation permanente, pour 12,4% de cures de plus de 3 semaines, pour

15,7% de cures de 3 semaines, pour 29,4% de cures d'une à deux semaines et 23,5% en prenaient de façon irrégulière. Il s'agissait le plus souvent de magnésium, vitamine C, de multivitamines, de calcium, d'oligo-éléments, de compléments pour la beauté, ou pour le sommeil. Les raisons évoquées pour la prise de compléments alimentaires étaient la santé, la fatigue, le soin du corps, les maladies, le stress, les problèmes de santé et les changements de saison.

La consommation de compléments alimentaires est plus récente en France qu'aux Etats-Unis, mais elle est cependant en pleine expansion : selon le Syndicat National des Fabricants en Produits Diététiques, Naturels et Compléments Alimentaires (Synadiet), le marché global des compléments alimentaires au sens réglementaire a augmenté d'environ 10% par an entre 1999 et 2003.

Les données suivantes (tableaux 1 à 3 et figures 1 à 3) ont été obtenues auprès du Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires concernant les compléments alimentaires au sens réglementaire, tous confondus (vitamines/minéraux, extraits de plantes, etc.) :

**Tableau 1. Répartition du marché des compléments alimentaires par circuit de distribution en 2004<sup>a</sup>**

	En millions d'euros	Variation 2004/2003
Pharmacie <sup>b</sup>	441	+20%
Magasins spécialisés <sup>c</sup>	119	+6%
Grandes et moyennes surfaces (GMS) <sup>d</sup>	93	+2%
Parapharmacie <sup>b</sup>	64	+31%
Autres (vente par correspondance ; e-commerce) <sup>d</sup>	42	+8%
<b>TOTAL</b>	<b>759</b>	<b>+16%</b>

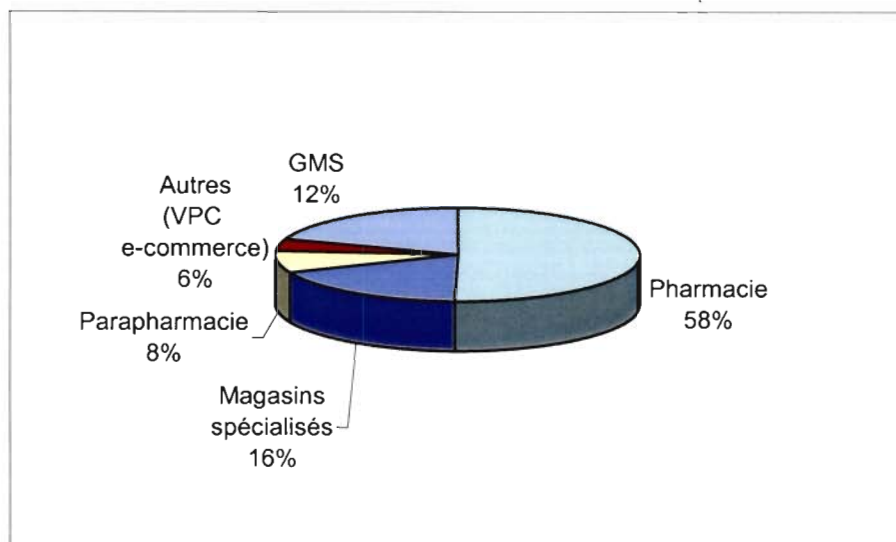
<sup>a</sup> Informations obtenues auprès du Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires

<sup>b</sup> Source : IMS Health

<sup>c</sup> Source : Estimations fabricants

<sup>d</sup> Source : IRI Secodip

*Figure 1. Répartition du marché des compléments alimentaires par circuit de distribution (%)<sup>a</sup>*



<sup>a</sup> Informations obtenues auprès du Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires

La pharmacie représente plus de la moitié du marché des compléments alimentaires, devant les magasins spécialisés, les grandes et moyennes surface, la parapharmacie, et les autres circuits de distribution comme la vente par correspondance.

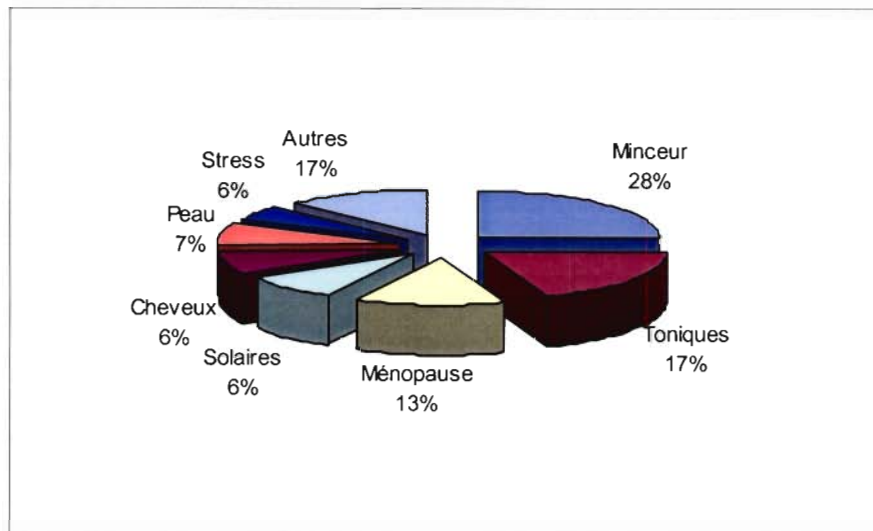
**Tableau 2. Les principaux segments de vente en pharmacie en 2004<sup>a</sup>**

	En millions d'euros	Variation 2004/2003
Minceur	123	+22%
Toniques	75	+11%
Ménopause	57	+27%
Peau	31	+7%
Solaires	26	-6%
Cheveux/Phanères	26	+3%
Stress	26	+63%
Autres	77	+13%

<sup>a</sup> Informations obtenues auprès du Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires



*Figure 2. Les principaux segments de vente en pharmacie (%)<sup>a</sup>*



<sup>a</sup> Informations obtenues auprès du Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires

Les produits pour la minceur représentent près de 30% du marché des compléments vendus en pharmacie, devant les toniques, les produits liés à la ménopause, à la peau, aux cheveux, à l'exposition solaire et au stress.

Tableau 3. Les principaux segments de vente en grandes et moyennes surfaces en 2004<sup>a, b</sup>

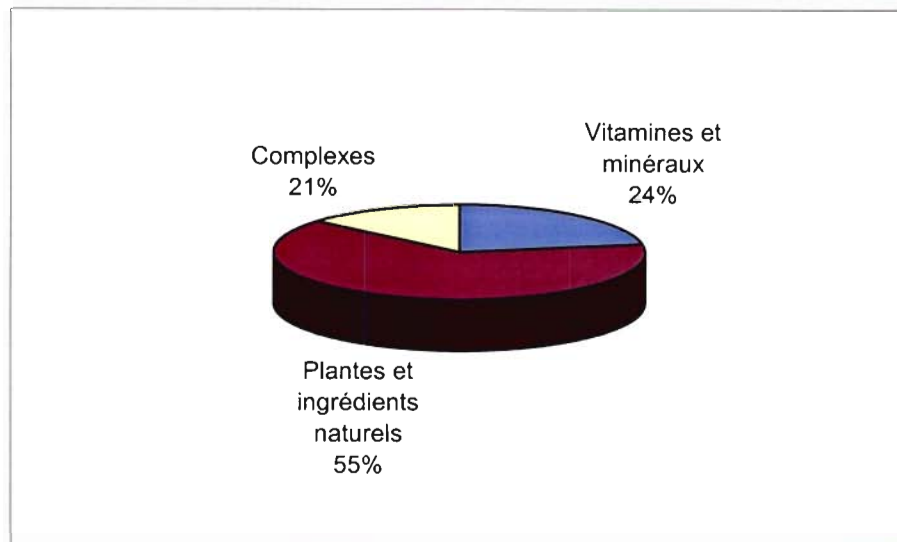
	En millions d'euros	Variation 2004/2003
Vitamines et minéraux	22	-11%
Plantes et ingrédients naturels	51	+6%
Complexes <sup>c</sup>	20	+10%
<b>TOTAL</b>	<b>93</b>	<b>+2%</b>

<sup>a</sup> Informations obtenues auprès du Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires

<sup>b</sup> Sources : IRI Secodip et Estimation Fabricants

<sup>c</sup> Associations de plantes/ingrédients naturels et vitamines/minéraux

*Figure 3. Les principaux segments de vente en grandes et moyennes surfaces (%)<sup>a</sup>*



<sup>a</sup> Informations obtenues auprès du Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires

Les plantes et ingrédients naturels représentent 55% du marché des compléments vendus en grandes et moyennes surfaces, devant les vitamines et minéraux (24%) et les associations de plantes/ingrédients naturels et vitamines/minéraux (21%).

La consommation de compléments alimentaires en France est donc aujourd'hui non négligeable. De ce fait, il devient nécessaire d'évaluer la place que ces produits occupent dans le domaine de la santé publique.

### III. COMPLEMENTS VITAMINIQUES/MINÉRAUX ET SANTÉ PUBLIQUE

#### *1. UNE CONTRIBUTION IMPORTANTE AUX APPORTS NUTRITIONNELS*

Plusieurs études conduites à l'étranger ont observé que les compléments alimentaires pouvaient contribuer de manière importante aux apports nutritionnels totaux. Plus précisément, comme nous le verrons dans la première partie de ce travail, les compléments permettaient d'augmenter des apports nutritionnels parfois insuffisants pour plusieurs nutriments et groupes de population, mais à l'inverse, ils pouvaient aussi contribuer à atteindre un apport total excessif susceptible d'être dangereux pour la santé à long terme [7, 16, 21, 27-31]. De plus, de nombreuses études ont montré des corrélations entre différentes pathologies et des apports excessifs ou insuffisants en micronutriments [32-34]. Par exemple,

durant la grossesse, des apports excessifs en vitamine A ( $\geq 3000$  équivalents rétinol par jour) peuvent s'avérer tératogènes, mais à l'inverse, des apports insuffisants en folates peuvent conduire à un défaut de fermeture du tube neural (l'Apport Nutritionnel Conseillé étant fixé à 400  $\mu\text{g}$  par jour pour les femmes enceintes de la population française) [32].

L'évaluation de la consommation de compléments alimentaires vitaminiques et minéraux et de son impact sur les apports nutritionnels est donc un enjeu majeur de santé publique. Or dans le domaine de la consommation de compléments alimentaires, il n'existe que très peu de données concernant la population française [35]. Ce constat est à la base de la première partie de ce travail de thèse qui porte sur la surveillance épidémiologique de la consommation de compléments alimentaires dans la population française.

## **2. NECESSITE DES ETUDES ETIOLOGIQUES POUR LA FIXATION DES VALEURS DE REFERENCE UTILISEES EN SURVEILLANCE**

Les études de surveillance en population cherchent à évaluer l'impact de la consommation de compléments sur les apports nutritionnels, en se basant sur des valeurs de référence telles que les apports nutritionnels recommandés et les limites de sécurité notamment. Ces valeurs de référence sont fixées dans le cadre d'expertises collectives menées au niveau national et international, en tenant compte de différentes études, notamment épidémiologiques, qui évaluent un éventuel impact protecteur ou délétère sur la santé, de la consommation de nutriments en fonction de la dose ingérée. Les études d'épidémiologie étiologique<sup>1</sup> qui étudient le lien entre la consommation de compléments alimentaires vitaminiques/minéraux et différentes pathologies chroniques représentent donc une étape nécessaire servant de base au dispositif de surveillance.

Plusieurs études de ce type ont été menées et différents nutriments (vitamines C, E, multivitamines, etc.) ont été investigués, en lien avec différentes pathologies (cancer, maladies cardio-vasculaires, etc.) [36-61]. Toutefois, de nombreuses interrogations demeurent dans ce domaine tant la question est complexe, se heurtant à la fois aux limites générales de l'épidémiologie nutritionnelle, et à des problèmes plus spécifiquement liés à la consommation de compléments alimentaires. L'exemple du bêta-carotène illustre la complexité des

---

<sup>1</sup> L'épidémiologie étiologique étudie les éventuels liens de causalité pouvant exister entre une exposition et une pathologie données.

résultats dans ce domaine : la consommation de compléments alimentaires en bêta-carotène est associée à une diminution ou une augmentation du risque de certains cancers selon les études, ou encore une absence de lien.

Nous avons focalisé notre travail d'épidémiologie étiologique sur le cancer (et plus particulièrement certaines localisations), dont l'étude est l'objectif majeur de la cohorte E3N sur laquelle nous nous sommes principalement basés. Nous nous sommes plus spécifiquement intéressés au bêta-carotène et à son interaction avec le statut tabagique.

#### **IV. OBJECTIFS DE CE TRAVAIL DE THESE**

Les objectifs de ce travail de thèse étaient les suivants :

##### **1. PREMIERE PARTIE – SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE**

- Evaluer les bénéfices (en termes de réduction de l'inadéquation d'apport en micronutriments) et les risques (en termes d'augmentation des dépassement des limites de sécurité) associés à la prise de compléments alimentaires vitaminiques/minéraux, dans un échantillon de consommateurs réguliers de ce type de produits.
- Mettre en place une étude détaillée de la consommation de compléments alimentaires sur un échantillon représentatif de la population vivant en France.

##### **2. SECONDE PARTIE – EPIDEMIOLOGIE ETIOLOGIQUE**

- Réaliser dans un premier temps une étude des facteurs socio-démographiques, alimentaires et comportementaux associés à la prise de compléments alimentaires, dans le but d'identifier les facteurs de confusion potentiels pour les études investiguant le lien entre compléments alimentaires et pathologies chroniques (notamment le cancer).
- Investiguer une éventuelle interaction entre la consommation de bêta-carotène (aliments + compléments alimentaires) et le statut tabagique, sur le risque de cancers liés au tabac.
- Mettre en place un questionnaire à destination des femmes de la cohorte E3N (Etude Epidémiologique auprès de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education

Nationale), évaluant leur consommation de compléments alimentaires sur les dix dernières années, afin de poursuivre sur le long terme l'étude des liens entre consommation de compléments alimentaires et cancer.

**1<sup>ERE</sup> PARTIE : EPIDEMIOLOGIE DES COMPLEMENTS**  
**ALIMENTAIRES : APPROCHE SURVEILLANCE**

## I. INTRODUCTION – CONTEXTE

### 1. ETAT DES CONNAISSANCES EN MATIERE D'IMPACT DE LA CONSOMMATION DE COMPLEMENTES SUR L'AUGMENTATION DES APPORTS NUTRITIONNELS ET SUR LES RISQUES D'EXCES

Les études menées à l'étranger ont mis en évidence un double impact de la consommation de compléments alimentaires :

#### A. Amélioration d'apports alimentaires insuffisants

La consommation de compléments alimentaires peut permettre d'atteindre des doses de micronutriments assurant une bonne couverture des recommandations, alors que les apports alimentaires étaient insuffisants, pour certains groupes de sujets et certains nutriments. Par exemple :

- Dans l'étude NHANES III aux Etats-Unis, 71,5% des femmes en âge de procréer qui consommaient des compléments d'acide folique prenaient des doses couvrant intégralement les recommandations de 400µg/j [7].
- Dans une étude canadienne portant sur les adultes de 19-65 ans [27], les compléments de calcium augmentaient la moyenne des apports en calcium jusqu'au niveau des recommandations ("Adequate Intakes" AI) dans tous les groupes d'âge et de sexe.
- Dans la partie nutritionnelle de l'étude représentative allemande "German National Health Interview and Examination Study" [28], la contribution des compléments à l'apport en vitamine E était de 36% chez les hommes et de 43% chez les femmes, chez les consommateurs réguliers de compléments. Toujours dans ce groupe, environ 1/3 des sujets pour les folates et 1/2 des sujets pour les autres vitamines atteignaient l'apport recommandé uniquement lorsque l'apport par les compléments était pris en compte. Parmi les consommateurs réguliers de compléments en acide folique, cette proportion était d'environ 50%.
- Dans un échantillon représentatif des adultes irlandais [21], la proportion de femmes entre 18 et 50 ans, consommatrices de compléments, et qui avaient des apports moyens en fer inférieurs au besoin moyen (average requirement AR = 10 mg/j) diminuait de 50 à 25% lorsque la contribution des compléments était prise en compte. La consommation de

compléments réduisait la proportion d'hommes ayant des apports moyens inférieurs aux besoins moyens de 19 à 13% pour le zinc, de 14 à 6% pour la riboflavine, et de 20 à 5% pour la vitamine A, et diminuait la proportion de femmes ayant des apports moyens inférieurs aux besoins moyens de 23 à 16% pour le calcium, et de 23 à 14% pour la riboflavine. Environ un quart des femmes âgées entre 18 et 50 ans, qui consommaient des compléments d'acide folique, atteignaient l'apport de 600 µg/j, considéré dans cette étude comme valeur recommandée pour prévenir les défauts de fermeture du tube neural.

### *B. Apports potentiellement excessifs*

Même si certaines études se sont montrées plutôt rassurantes en ne mettant pas en évidence de risque important de dépassement des limites de sécurité chez les consommateurs de compléments [8, 20], d'autres au contraire ont observé que pour les plus forts consommateurs, les compléments représentaient un risque de surconsommation potentiellement toxique pour certains nutriments. Par exemple :

- Dans une étude menée par la FDA en 1980 aux Etats-Unis, les apports représentaient déjà 10 à 50 fois les recommandations pour 5% des consommateurs de compléments, pour les vitamines C, E, B2, B3, B5, B6, B12 [30].
- Dans le volet adultes de l'étude NDNS (National Diet and Nutrition Survey) en Angleterre [16], les apports moyens en thiamine, riboflavine et vitamine C par les compléments dépassaient les RDA (Recommended Dietary Allowances) du Royaume Uni. Les valeurs maximales d'apport par les compléments dépassaient les RDA pour tous les nutriments étudiés, et représentaient plus de 10 fois les RDA pour le fer, la thiamine, la riboflavine, la niacine, et les vitamines C et A.
- Dans une étude sur la consommation de compléments alimentaires vitaminiques/minéraux en Pologne [29] portant sur un échantillon de 1329 hommes et femmes de Varsovie, les compléments de calcium et de magnésium étaient utilisés à des doses non suffisantes pour éliminer le risque de déficience (5-15% de l'apport total). Par contre, les compléments vitaminiques étaient consommés à des niveaux dépassant nettement les RDA. Chez respectivement 6% et 19% des sujets, les doses de vitamine A et de vitamine E dépassaient de 10 fois les RDA.
- Dans une étude canadienne portant sur les adultes de 19-65 ans [27], de nombreux consommateurs de compléments dépassaient les limites de sécurité ; 47% dans le cas de la niacine.



- Même si les auteurs soulignent qu'il n'y avait pas de dépassement de limites de sécurité pour les autres nutriments, dans un échantillon représentatif des adultes irlandais [21], 22% des femmes qui prenaient des compléments contenant du fer, et 15% de celles qui prenaient des compléments contenant de la vitamine B6 avaient des apports quotidiens moyens qui dépassaient les limites de sécurité pour ces nutriments.

La consommation de compléments alimentaires contribue donc de manière importante aux apports en micronutriments dans plusieurs pays étrangers, suggérant un rôle clé de ce type de produits en santé publique. A notre connaissance, il n'existait pas jusqu'à présent d'enquête (nationale ou non) permettant d'évaluer la contribution de la consommation de compléments alimentaires aux apports nutritionnels en France. Dans ce contexte, l'enquête ECCA (Enquête sur les Consommateurs de Compléments Alimentaires) a été mise en place en tant que première étude épidémiologique visant à évaluer les apports par les compléments dans un groupe de sujets de la population générale française (personnes non sélectionnées pour leur appartenance à un groupe de population très particulier, comme les végétariens ou les femmes enceintes par exemple), consommateurs ce type de produits.

## **2. MESURE DU BENEFICE NUTRITIONNEL DE LA CONSOMMATION DE COMPLEMENTES PAR LA DIMINUTION DE L'INADEQUATION D'APPORT**

Pour évaluer le bénéfice nutritionnel en termes d'apport lié à la consommation de compléments, il est utile de mesurer l'augmentation des apports nutritionnels moyens dans chaque groupe de population étudié lorsque les apports par les compléments sont pris en compte, par rapport à la situation où seuls les apports alimentaires sont considérés. Cependant, il est également important d'évaluer si cet apport nutritionnel par les compléments permet d'augmenter des apports qui étaient à la base insuffisants au regard des recommandations, et permet ainsi de se rapprocher efficacement de celles-ci.

La notion d'Apport Nutritionnel Conseillé a évolué récemment pour prendre en compte non plus uniquement les problèmes de carences ou de déficience, mais également les risques de maladies chroniques liés à un apport trop faible en micronutriments. Les valeurs d'Apports Nutritionnels Conseillés récemment établies [32, 62] correspondent à un niveau d'apport couvrant le besoin nutritionnel de 97,5% de la population, le besoin étant la quantité de nutriment nécessaire pour permettre le fonctionnement du corps, pour assurer les réserves en

nutriment, et pour prévenir les maladies chroniques (pour ce dernier aspect, seulement lorsque des preuves robustes ont été mises en évidence). L'inadéquation correspond à un apport inférieur au besoin individuel. Un individu ayant un apport inférieur à son besoin peut rencontrer des problèmes de carence (état d'inadéquation accompagné de symptômes cliniques avérés) ou de déficience (état d'inadéquation mesurable par des marqueurs biologiques validés, mais sans symptômes cliniques). Cependant, l'apport peut être inférieur au besoin sans aller jusqu'à la déficience ou la carence. Cette situation physiologique d'inadéquation est également préoccupante en termes de santé publique, car elle peut conduire avec le temps à une réduction des réserves en nutriment (et donc potentiellement à un état de carence), ainsi qu'à des maladies chroniques.

Des travaux précédents [63-65] ont montré que la prévalence d'apport inadéquat pour un micronutriment dans un groupe de population donné est estimée de manière non-biaisée par le pourcentage d'individus dont les apports usuels sont inférieurs au Besoin Nutritionnel Moyen (BNM). Une illustration géométrique de ce concept est présentée à la figure 4. Cette approche ne s'applique pas à la vitamine D du fait de son niveau important de synthèse endogène.

Figure 4. Illustration géométrique de l'estimation de la prévalence d'inadéquation d'apport par le pourcentage de sujets ayant des apports inférieurs au BNM (=Estimated Average Requirement, EAR) [63]

Figure 4.1. Graphe de l'apport usuel et du besoin d'un groupe théorique d'individus. La droite à 45° représente les points pour lesquels l'apport usuel est égal au besoin

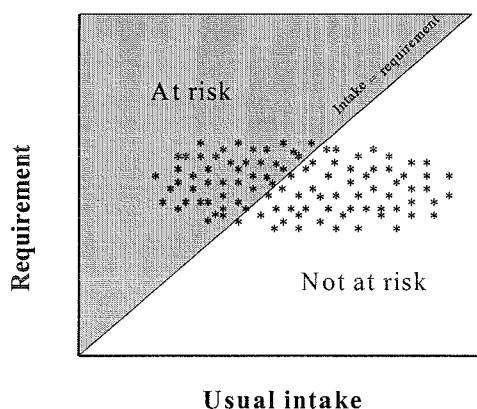


Figure 4.2. Graphe de l'apport usuel et du besoin d'un groupe théorique d'individus. Sur cette figure où la valeur seuil est quelconque, le nombre de points inclus dans le triangle A est inférieur au nombre de points inclus dans le triangle B.

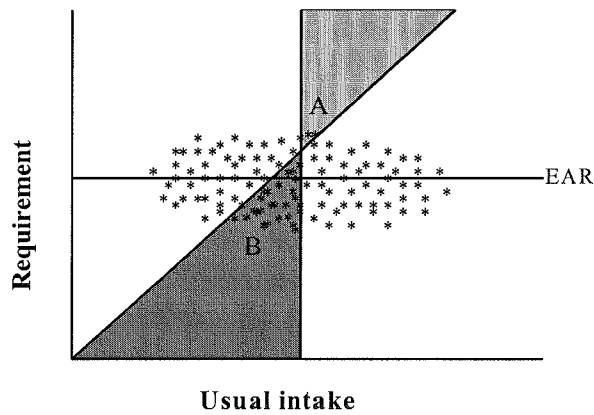
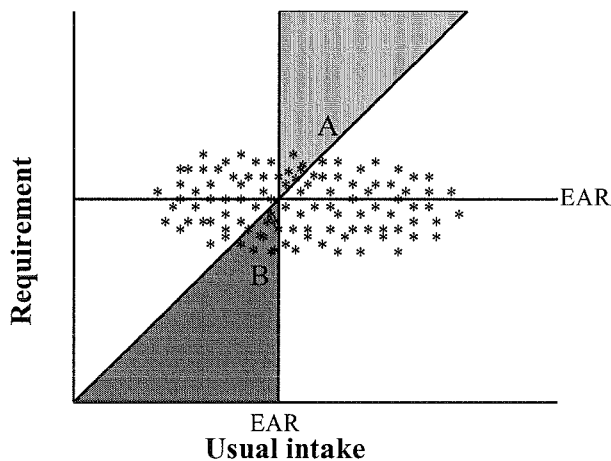


Figure 4.3. Graphe de l'apport usuel et du besoin d'un groupe théorique d'individus. Sur cette figure correspondant à la valeur seuil BNM, le nombre de points inclus dans le triangle A est égal au nombre de points inclus dans le triangle B.



Le BNM est le niveau d'apport quotidien moyen en nutriment, estimé couvrir les besoins de la moitié des individus en bonne santé dans un groupe de population de sexe et stade de vie

donnés [64]. Par définition [32, 66-69], l'Apport Nutritionnel Conseillé (ANC) et le BNM sont reliés par la formule suivante :  $BNM + 2 \times \text{Ecart-type du Besoin} = ANC$ . Excepté pour quelques nutriments, l'écart-type du besoin est généralement considéré comme étant  $= BNM \times 15\%$  [32]. En découle la relation :  $BNM = 0,77 \times ANC$  pour tous les nutriments, excepté pour le magnésium, les vitamines B6 et B12 (pour lesquels  $BNM = 0,83 \times ANC$ ) et pour les folates ( $BNM = 0,71 \times ANC$ ) [32, 65].

Cette méthode, qui consiste à utiliser le BNM comme point de coupure le plus approprié pour obtenir une estimation non-biaisée de la prévalence d'inadéquation, est d'autant plus juste et précise que la distribution du besoin est symétrique, que la variabilité de l'apport est supérieure à la variabilité du besoin, et que l'apport et le besoin sont indépendants [63]. Ces conditions étaient globalement satisfaites pour les nutriments étudiés dans ce travail de thèse, avec cependant une limite pour le fer, notamment par rapport à la condition de symétrie précédemment énoncée (sa distribution étant déformée du fait de besoins particulièrement élevés pour une partie des femmes réglées). De ce fait, notre estimation de la prévalence d'inadéquation pour le fer doit être considérée avec prudence.

Notons que plusieurs études comparent l'apport nutritionnel des sujets à l'ANC, et déduisent que le risque d'apport insuffisant est important dans une population, lorsque la proportion de sujets ayant un apport inférieur à l'ANC est considérée comme non négligeable. Ceci est inexact, car de par la définition de l'ANC, il est tout à fait attendu, dans une population, d'observer une proportion importante de personnes ayant des apports inférieurs à l'ANC. Cela ne signifie pas qu'elles ont un apport inférieur à leur besoin propre, étant donné que l'ANC est supérieur ou égal au besoin de 97,5% des individus.

### **3. MESURE DU RISQUE NUTRITIONNEL DE LA CONSOMMATION DE COMPLEMENTS PAR L'AUGMENTATION DES DEPASSEMENTS DES LIMITES DE SECURITE**

La limite de sécurité (LS) est définie comme la quantité dont l'ingestion quotidienne pendant toute une vie n'entraîne pas de conséquences néfastes pour la santé, dans l'état actuel des connaissances [32]. La détermination de cette valeur fait appel à des méthodes classiques de toxicologie. Une revue de la littérature scientifique permet, pour les nutriments étudiés, de définir chez l'homme, soit la dose maximale sans effet (NOAEL : no observable adverse effect level), soit la dose minimale ayant entraîné un effet néfaste (LOAEL : lowest observable adverse effect level). La NOAEL ou la LOAEL est alors divisée par un facteur de

sécurité empirique qui a pour but de prendre en compte les susceptibilités individuelles (qu'elles soient génétiques ou d'autre nature), la variabilité des consommations selon les individus, ainsi que la variabilité des interactions entre les nutriments en fonction de la nature précise de l'alimentation de chacun, et la durée.

Il est donc important d'évaluer si l'introduction de la contribution des compléments alimentaires dans le calcul des apports totaux entraîne des dépassements de limites de sécurité supplémentaires par rapport à la situation où seul l'apport alimentaire est pris en compte.

## II. EVALUATION DES DEPASSEMENTS DE LIMITES DE SECURITE ET DES PREVALENCES D'INADEQUATION DANS UN ECHANTILLON DE CONSOMMATEURS DE COMPLEMENTES ALIMENTAIRES : SYNOPSIS DE L'ARTICLE "EFFICACY AND SAFETY OF REGULAR VITAMIN AND MINERAL SUPPLEMENT USE IN FRANCE: RESULTS FROM THE ECCA STUDY" [70]

Cet article figure en Annexe 1.

Le Centre de Recherche pour l'Etude et l'Observation des Conditions de Vie (CREDOC) a réalisé l'Enquête sur les Consommateurs de Compléments Alimentaires (ECCA)<sup>2</sup> entre août 1998 et février 1999 à la demande du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF). Cette étude est exploitée par l'équipe Observatoire des Consommations Alimentaires - Epidémiologie Nutritionnelle de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA).

Les objectifs principaux de cette étude étaient d'estimer, pour des consommateurs réguliers de compléments :

- (1) la proportion de sujets ayant un apport inférieur au besoin nutritionnel moyen (BNM) pour chaque nutriment étudié
- (2) la proportion de sujets qui dépassaient les Limites supérieures de Sécurité (LS), en considérant uniquement l'apport alimentaire d'une part, et l'apport total, c'est à dire par l'alimentation et les compléments, d'autre part.

---

<sup>2</sup> Le financement était assuré par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL), la Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence, et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), la Direction Générale de la Santé (DGS) et l'AFSSA. Le comité de pilotage était constitué de membres de la DGAL, de la DGS, de la DGCCRF, de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), ainsi que de chercheurs de l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), de l'Institut Scientifique et Technique de la Nutrition et de l'Alimentation - Conservatoire National des Arts et Métiers (ISTNA-CNAM) et d'industriels (Roche, SED, Alliance 7, Synpa, Synadiet). Le groupe de pilotage était présidé par G. Potier de Courcy et constitué de D. Baelde, A. Basdevant, D. de Javel, M. de Sarrieu, S. Halley des Fontaines, P. Hrycenko, B. Laurent, H. le Lous, T. le Luong, F. Lefevre, C. Loufrani, C. Malenfant, A. Martin, C. Mignot, R. Pignon, J. Ribault, C. Rioux, I. Rubio, P. Verger.

## **1. SUJETS ET METHODES**

### **A. Sujets**

Considérant que les objectifs principaux de notre étude étaient d'évaluer les bénéfices nutritionnels et les risques de surconsommation de nutriments chez les consommateurs de compléments, il était nécessaire de disposer d'un échantillon suffisamment large de consommateurs réguliers de compléments, c'est à dire ceux chez lesquels la prise de ces produits était susceptible de contribuer de manière significative à l'apport total en micronutriments. Etant donné la faible prévalence de consommation de compléments en France à l'époque de l'étude [24, 25], un recrutement ciblant les consommateurs de compléments était nécessaire. Pour cette raison, la plupart des sujets ont été recrutés sur les lieux de vente de compléments alimentaires (pharmacies, supermarchés, magasins diététiques, etc.). Toutes les régions de France et types d'urbanisation (milieu urbain/rural) ont été inclus dans l'étude. Dans le but de réduire un éventuel biais de mémoire, les consommateurs récents ont été sélectionnés, en demandant aux sujets s'ils avaient acheté des compléments durant les deux semaines précédentes. Cette focalisation sur les consommateurs récents a également permis d'accroître la probabilité de sélectionner des consommateurs réguliers. Sur les 1600 personnes contactées, 414 ont à la fois accepté de répondre aux questions de sélection, acheté au moins un complément dans les 15 jours précédant l'enquête et accepté de participer à l'étude dans son ensemble.

### **B. Collecte des données**

Les apports nutritionnels ont été évalués grâce à un carnet de 7 jours pour les compléments alimentaires, et un carnet de 3 jours pour les aliments. Ces carnets sont respectivement fournis en Annexes 2 et 3. La table de composition du CIQUAL [71] a été utilisée pour la composition nutritionnelle des aliments. Pour les compléments, comme cela a été recommandé précédemment [72], la composition était transcrite par les enquêteurs à partir des emballages/notices des produits (récoltés auprès des sujets de l'étude ou achetés par les enquêteurs). Comme discuté en introduction, nous avons choisi de considérer comme "compléments" à la fois les vrais compléments alimentaires au sens réglementaire du terme, et les médicaments contenant principalement des vitamines ou minéraux. Un questionnaire administré en face à face par un enquêteur a permis de collecter des informations socio-démographiques et anthropométriques, ainsi que des renseignements sur les attitudes vis-à-vis

de la santé et de la nutrition. Le questionnaire a aussi permis d'évaluer quelle était la motivation des sujets pour l'achat de compléments, et si les produits avaient été achetés sur prescription ou conseil médicaux, ou autre.

Les sujets ont été exclus de la population d'étude pour les raisons suivantes : âge inférieur à 15 ans (n=12), apport calorique très probablement sous-évalué selon le critère de Goldberg [73] (n=98), aucune consommation de compléments déclarée durant la semaine d'enquête (n=4). Ont été additionnellement exclues les personnes n'ayant pas déclaré de compléments vitaminiques/minéraux dans le carnet de 7 jours (n=34), et celles qui ont pris des médicaments très spécifiques à visée curative, avec de très fortes doses de vitamines ou de minéraux (car les limites de sécurité ne s'appliquent pas à ces cas spécifiques) (n=7). La population d'étude était finalement composée de 259 sujets. Il a été demandé aux sujets si leur consommation de compléments sur l'année passée était irrégulière ou bien organisée sous forme de cures. Pour ces derniers (n=173), qui représentaient globalement les sujets qui avaient pris des compléments le plus fréquemment l'année précédente, le nombre de jours de prise de compléments par an a été évalué.

### *C. Analyse*

#### **a. Description de la population d'étude**

Les caractéristiques socio-démographiques et comportementales de notre population d'étude (n=259) ont été comparées à celles des sujets de l'enquête INCA1, également conduite en 1998-1999 par la même équipe de recherche, sur un échantillon représentatif de la population française de 1474 adultes de 15 ans et plus, normo-déclarants [74], en utilisant la régression logistique non conditionnelle.

#### **b. Prévalence d'apport inadéquat**

La proportion de sujets ayant un apport inférieur au besoin nutritionnel moyen (BNM) [32] (prévalence d'inadéquation) a été estimée pour chaque nutriment.

#### **c. Proportion de sujets dépassant les Limites de Sécurité**

La proportion de sujets dépassant les limites de sécurité (LS) a été estimée pour chaque nutriment. Comme cela a été fait dans d'autres études européennes [34, 75], nous avons utilisé les LS du Scientific Committee on Food (SCF) lorsqu'elles étaient disponibles [76], dans le



cas contraire, nous avons utilisé les LS du Food and Nutrition Board (FNB) américain [67, 68].

#### **d. Estimation de l'apport usuel total en micronutriments, à partir d'une courte période de recueil**

L'estimation des prévalences d'inadéquation et des proportions de sujets dépassant les LS a été fondée sur l'apport quotidien moyen en nutriments, calculé d'une part en prenant en compte seulement l'alimentation, et d'autre part en considérant l'apport total, c'est à dire via les aliments et les compléments. Pour cela, seuls les trois jours de carnets durant lesquels les personnes ont rapporté simultanément leurs consommations alimentaires et de compléments alimentaires ont été considérés dans ces analyses.

Les apports quotidiens moyens par les compléments, tels que mesurés durant cette courte période de trois jours ont été modulés par le nombre de jours de consommation de compléments durant l'année passée. De ce fait, les analyses portant sur l'inadéquation et les limites de sécurité ont été conduites sur les 173 sujets pour lesquels cette donnée était disponible.

Nous avons également étudié (hypothèse "maximale") ce que seraient les prévalences d'inadéquation et de dépassement des LS si chaque sujet consommait toutes les semaines de l'année les mêmes quantités de compléments que celles observées sur la période du carnet, ce qui correspond à une hypothèse d'augmentation de la fréquence de consommation de compléments sur l'année. Par conséquent, les prévalences d'inadéquation et de dépassement des LS sans modulation par le nombre de jours de consommation de compléments sur l'année passée ont également été calculées.

La comparaison aux BNM et LS requiert la connaissance de l'apport usuel en micronutriments. Nous avons donc utilisé une méthode permettant d'extrapoler un apport usuel au niveau populationnel à partir d'une courte période de recueil, comme les carnets de trois jours utilisés dans cette étude. Pour toutes les analyses, le modèle à erreur de mesure proposé par le National Research Council [77] et amélioré par Nusser et al. [78, 79] a été appliqué aux apports quotidiens observés, afin d'éliminer les effets de variabilité d'apport entre les jours, durant une période de consommation.

Cette méthodologie globale pour l'évaluation de l'apport usuel total (aliments + compléments) a été proposée par Carriquiry [80].

### **e. Nutriments d'intérêt**

L'étude a porté sur le magnésium, le calcium, le fer, les vitamines C, D et A (et plus particulièrement le rétinol pour les analyses sur les LS), B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B5 (acide pantothénique), B6, B12 et l'acide folique.

## **2. RESULTATS**

### **A. Caractéristiques socio-démographiques et comportementales de la population d'étude**

Comparés à l'échantillon INCA1 (représentatif de la population française), les sujets de l'étude ECCA (n=259), consommateurs réguliers de compléments, étaient plus souvent des femmes, étaient plus jeunes, avaient un statut socio-économique moyen à élevé, avaient un indice de masse corporelle plus faible, vivaient plus fréquemment seuls ou dans des foyers de petite taille, avaient davantage tendance à considérer leur alimentation comme déséquilibrée, et suivaient moins fréquemment un régime alimentaire particulier.

### **B. Caractéristiques de la consommation de compléments**

Les nutriments les plus consommés sous forme de compléments étaient la vitamine C et le magnésium. Les produits avec AMM représentaient 55% des compléments consommés. Trente sept pour cent des sujets achetaient leurs compléments sur prescription ou conseil médicaux.

### **C. Prévalence d'inadéquation**

Le tableau 4 présente l'apport quotidien moyen et la prévalence d'inadéquation pour chaque nutriment, en prenant en compte d'abord l'alimentation uniquement, puis l'apport total (c'est à dire aliments et compléments). Les prévalences d'inadéquation considérant l'apport alimentaire seul variaient fortement selon les micronutriments et les ordres de grandeur étaient cohérents avec ceux observés dans l'étude INCA1 [65], représentative de la population générale française. Lorsque la contribution de la consommation annuelle moyenne de compléments était incluse, le pourcentage de sujets ayant des apports inférieurs au BNM diminuait de 68,0 à 54,8% pour le magnésium, de 55,9 à 40,7% pour la vitamine C, de 53,4 à

43,9% pour l'acide folique, de 37,5 à 27,5% pour le fer, et de 40,1 à 29,7% pour l'acide pantothénique.

Lorsque la consommation de compléments n'était pas modulée par le nombre de jours de prise par an (hypothèse "maximale"), la prévalence d'inadéquation était encore réduite, à 38,3% pour le magnésium, 26,4% pour la vitamine C, et 34,3% pour l'acide folique.

La réduction de la prévalence d'inadéquation était plus faible pour les vitamines A, B1, B2, B6 et B12 et le calcium (moins de 10% de réduction).

**Tableau 4. Apport moyen en micronutriments<sup>a</sup> par l'alimentation uniquement et par les aliments + compléments, prévalence d'inadéquation**

	Besoin Nutritionnel Moyen (BNM) <sup>b</sup>	Alimentation uniquement		Apport total : aliments + compléments			
		Avec la moyenne d'apport par les compléments sur l'année <sup>d</sup>		Hypothèse "maximale" <sup>e</sup>			
		Apport quotidien moyen (std) <sup>c</sup>	%<BNM	Apport quotidien moyen (std) <sup>c</sup>	%<BNM	Apport quotidien moyen (std) <sup>c</sup>	%<BNM
Magnésium (mg)	340,3 (H15-19) 307,1 (F15-19) 348,6 (H20-74) 298,8 (F20-74) 332 (≥75)	282,8 (76,1)	68,0	308,5 (89,4)	54,8	371,3 (146,2)	38,3
Calcium (mg)	693 (H20-64, F20-54) 924 (Autres)	923,8 (307,3)	28,6	943,6 (331,1)	27,7	967,3 (359,1)	26,9
Fer (mg)	10,0 (H15-19) 12,3 (F15-54) 6,9 (H20-74, F55-74) 7,7 (≥75)	12,1 (3,2)	37,5	14,6 (5,8)	27,5	19,3 (13,1)	26,4
Vitamine C (mg)	84,7 (15-74) 92,4 (≥75)	85,8 (44,2)	55,9	118,2 (80,2)	40,7	323,4 (508,4)	26,4
Vitamine D (µg) <sup>f</sup>	3,9 (15-74) 7,7 (≥75)	2,1 (1,3)	-	2,1 (1,4)	-	3,0 (2,9)	-
Vitamine A totale (µg d'équivalents rétinol)	616 (H15-74) 462 (Autres)	901,9 (351,0)	8,5	953,8 (397,8)	8,2	1238,0 (739,1)	8,1
Thiamine (mg)	1,0 (H15-74) 0,8 (F15-74) 0,9 (≥75)	1,2 (0,5)	23,4	1,4 (0,6)	16,5	2,1 (1,6)	16,1
Riboflavine (mg)	1,2	1,7 (0,6)	18,2	1,9 (0,7)	14,5	2,6 (1,6)	14,5
Acide pantothénique (mg)	3,9	4,3 (1,3)	40,1	4,8 (1,6)	29,7	7,2 (5,1)	25,4
Vitamine B6 (mg)	1,4 (H15-74) 1,2 (F15-74) 1,7 (≥75)	1,7 (0,7)	21,8	2,1 (1,0)	16,9	4,0 (4,1)	14,4
Acide folique (µg)	254,1 (H≥15, F≥75) 231 (F15-74)	238,4 (71,8)	53,4	257,2 (81,9)	43,9	312,1 (144,8)	34,3
Vitamine B12 (µg)	1,8 (15-74) 2,3 (≥75)	5,2 (2,1)	1,2	5,4 (2,4)	1,2	6,3 (3,6)	1,2

<sup>a</sup> Parmi les 173 sujets pour qui le nombre de jours de prise de compléments a été évalué sur l'année passée.

<sup>b</sup> Pour la population française âgée de 15 ans et plus. (H=Hommes, F=Femmes, tranche d'âge concernée).

<sup>c</sup> Le modèle à erreur de mesure de Nusser [78, 79] a été utilisé pour estimer les apports usuels.

<sup>d</sup> La consommation de compléments, telle qu'observée durant la période du carnet, a été modulée par le nombre de jours de prise sur l'année passée.

<sup>e</sup> Hypothèse "maximale" = pas de modulation par le nombre de jours de prise de compléments sur l'année passée.

<sup>f</sup> La prévalence d'inadéquation n'a pas pu être définie pour la vitamine D, étant donné l'absence d'information sur la synthèse endogène dans notre population.

#### D. Proportion de sujets dépassant les Limites de Sécurité

Le tableau 5 présente la proportion de sujets dépassant les LS pour chaque nutriment, en prenant en compte d'abord l'alimentation uniquement, puis l'apport total. Très peu de sujets dépassaient les LS avec l'apport alimentaire uniquement, ou avec l'apport usuel total, lorsque la consommation de compléments était modulée par le nombre de jours de prise sur l'année passée. Cependant, lorsque la consommation de compléments était considérée sans cette modulation (hypothèse "maximale"), la proportion de sujets dépassant les LS était plus élevée : 9,6% pour le magnésium, 1,3% pour le rétinol, 1,7% pour la vitamine C, et 4,5% pour le fer.

**Tableau 5. Proportion de sujets dépassant les Limites de Sécurité (LS) avec l'apport alimentaire uniquement, et avec l'apport total**

LS (par jour)	% de sujets dépassant les LS <sup>a, b</sup>			
	Alimentation uniquement	Apport total : aliments + compléments		
		Avec la moyenne d'apport par les compléments sur l'année <sup>f</sup>	Hypothèse "maximale" <sup>g</sup>	
Magnésium	559 mg <sup>c, e</sup>	0,4	1,3	9,6
Calcium	2500 mg <sup>c</sup>	0,1	0,1	0,2
Fer	45 mg <sup>d</sup>	0,0	0,1	4,5
Vitamine C	2000 mg <sup>d</sup>	0,0	0,0	1,7
Vitamine D	50 µg <sup>c</sup>	0,0	0,0	0,0
Rétinol	2600 µg (15-17 ans) <sup>c</sup>			
	3000 µg (Adultes) <sup>c</sup>	0,1	0,1	1,3
	1500 µg (Femmes >50 ans) <sup>c</sup>			
Thiamine	50 mg <sup>d</sup>	0,0	0,0	0,0
Riboflavine	200 mg <sup>d</sup>	0,0	0,0	0,0
Acide pantothénique	500 mg <sup>d</sup>	0,0	0,0	0,0
Vitamine B6	20 mg (15-17 ans) <sup>c</sup>			
	25 mg (Adultes) <sup>c</sup>	0,0	0,0	0,4
Acide folique	800 µg (15-17 ans) <sup>c</sup>			
	1000 µg (Adultes) <sup>c</sup>	0,0	0,0	0,2
Vitamine B12	3000 µg <sup>d</sup>	0,0	0,0	0,0

<sup>a</sup> Parmi les 173 sujets pour qui le nombre de jours de prise de compléments a été évalué sur l'année passée.

<sup>b</sup> Le modèle à erreur de mesure de Nusser [78, 79] a été utilisé pour estimer les apports usuels.

<sup>c</sup> Limites de Sécurité du SCF (Scientific Committee on Food) européen.

<sup>d</sup> Limites de Sécurité du FNB (Food and Nutrition Board) américain, lorsque les LS du SCF n'étaient pas disponibles.

<sup>e</sup> 559 mg/j = 250 mg/j (LS du SCF, à appliquer aux apports "en plus d'un régime alimentaire équilibré") + 309 mg/j (moyenne du BNM calculée pour notre population).

<sup>f</sup> La consommation de compléments, telle qu'observée durant la période du carnet, a été modulée par le nombre de jours de prise sur l'année passée.

<sup>g</sup> Hypothèse "maximale" = pas de modulation par le nombre de jours de prise de compléments sur l'année passée.

### III. DISCUSSION - PERSPECTIVES

#### **I. DUALITE DE LA CONTRIBUTION DES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES**

L'étude ECCA nous a permis d'obtenir des premiers renseignements sur une problématique susceptible d'avoir un impact important en santé publique, et encore très peu documentée en France.

Etant donné que les définitions du BNM et des LS s'appliquent à l'apport sur une longue période de temps, c'est la consommation usuelle de compléments (avec modulation par le nombre de jours de prise par an) qui doit être considérée pour estimer correctement les réelles prévalences d'inadéquation et de dépassement des LS.

Il était important d'investiguer si les personnes prenant des compléments alimentaires étaient susceptibles de retirer un bénéfice nutritionnel de cette consommation, ou si leurs apports alimentaires étaient déjà entièrement adéquats pour les nutriments ingérés. En prenant en compte la moyenne annuelle d'apports par les compléments (c'est à dire en modulant par la fréquence de consommation sur l'année passée), la prévalence d'inadéquation était réduite d'au moins 10% pour le magnésium, la vitamine C, le fer, l'acide folique et l'acide pantothénique. Ces résultats sont cohérents avec le fait que la population d'étude consommait particulièrement des compléments contenant ces nutriments (surtout magnésium et vitamine C). Une diminution de la prévalence d'apport insuffisant grâce à la consommation de compléments a également été observée dans un échantillon représentatif des adultes irlandais [21]. De plus, nous avons observé une réduction supplémentaire de la prévalence d'inadéquation pour le magnésium, la vitamine C et l'acide folique, lorsque nous considérons l'apport total avec la consommation de compléments calculée seulement sur la période du carnet, c'est à dire sans modulation par le nombre de jours de prise par an (hypothèse "maximale"). Cette hypothèse maximale vise à fournir un aperçu de l'impact des compléments alimentaires dans le cas où leur fréquence de consommation sur l'année augmenterait en France, ce qui est plausible d'après l'évolution du marché, et considérant le fait que la prise quotidienne de compléments vitaminique/minéraux concernait déjà plus d'un tiers de la population américaine en 2000 [9].

La prise de compléments n'a pas conduit à un apport excessif dans l'étude ECCA, lorsque les consommations de compléments du carnet étaient modulées par la fréquence de

consommation sur l'année passée. Un risque globalement faible d'apports excessifs dans une population de consommateurs de compléments a aussi été rapporté dans d'autres pays [8, 20, 21]. Cependant, lorsque notre hypothèse "maximale" était considérée, la proportion de dépassement des LS augmentait pour le magnésium, le fer, la vitamine C et le rétinol. Il n'est pas surprenant d'observer des apports excessifs en magnésium, vitamine C ou fer, qui sont des nutriments fréquemment consommés sous forme de compléments, ni en rétinol, dont la limite de sécurité est relativement basse. Le fait qu'une relativement forte proportion de dépassement des LS ait été observée pour le magnésium doit toutefois être relativisé car seuls des symptômes gastro-intestinaux modérés et réversibles ont été mis en évidence jusqu'à aujourd'hui, en lien avec un apport excessif en magnésium [66].

Les résultats obtenus avec notre hypothèse "maximale" illustrent la dualité des compléments : leur consommation peut être associée à un bénéfice nutritionnel substantiel, mais aussi à un risque non négligeable d'apport excessif en micronutriments. De ce fait, un ciblage plus efficace de la consommation de ces produits en termes de nutriments et de population doit représenter un défi pour le futur, dans le but de maximiser le bénéfice nutritionnel et de minimiser les risques d'excès.

La proportion de sujets achetant leurs compléments sur prescription ou conseil médicaux était plus élevée dans la population ECCA (37%) qu'aux Etats-Unis (27% [30]). Dans une étude américaine, Blendon [14] a même observé que les consommateurs de compléments ne parlaient souvent pas de cette consommation avec leur médecin, car ils jugeaient que ceux-ci avaient peu ou pas de connaissance vis-à-vis de ces produits. Etant donné qu'une consommation excessive de compléments peut conduire à un risque de toxicité, il semble nécessaire de maintenir, voire d'intensifier le suivi médical de la prise de compléments par les médecins. Pour cela, il est important de sensibiliser les professionnels de santé publique à cette problématique, comme cela a été suggéré précédemment [7, 81], surtout si la consommation de compléments vient à augmenter, comme on peut s'y attendre d'après l'évolution du marché.

## **2. ASPECTS A CONFIRMER OU INVESTIGUER**

### **A. Représentativité de l'échantillon**

Comme nous l'avons vu, la méthode de recrutement des sujets de l'étude ECCA permettait de cibler les consommateurs réguliers de compléments dans un contexte de faible prévalence de consommation en France [24, 25]. Malgré le fait que les recrutements aient été effectués dans toute la France, la population était principalement recrutée sur les lieux de vente de compléments. L'extrapolation de ces résultats à la population entière des consommateurs de compléments vitaminiques/minéraux en France est donc à considérer avec prudence.

Plusieurs éléments sont toutefois en faveur d'une relativement bonne représentativité de l'échantillon, par rapport à la population des consommateurs de compléments vivant en France. Par exemple, la comparaison de notre population de consommateurs de compléments à la population générale fournit des résultats globalement cohérents avec ceux d'autres études portant sur les caractéristiques des consommateurs de compléments [7, 8, 17, 18, 21, 35, 82-88], et/ou avec les cibles marketing des consommateurs de compléments en France (données marketing non publiées).

Il demeure cependant nécessaire que le même type d'étude soit réalisé sur un échantillon plus vaste et représentatif de la population vivant en France. Il serait également utile de disposer dans une même enquête d'un échantillon de non-consommateurs de compléments, qui pourrait être comparé à l'échantillon des consommateurs en termes d'apports et de caractéristiques.

### **B. Mesure de l'apport usuel total en micronutriments**

Dans les analyses conduites sur l'enquête ECCA, nous avons pris en compte la variabilité intra-individuelle des apports en micronutriments au cours du temps, en leur appliquant une méthode de réduction de la variance qui permet d'estimer l'apport usuel, à partir d'une période relativement courte de recueil des consommations. Nous avons également tenu compte du fait que les compléments étaient un cas particulier par rapport aux apports alimentaires, car ils étaient la plupart du temps, en France, consommés de manière périodique au cours d'une année, souvent sous forme de cures. Carriquiry [89] suggère une méthode de réduction de la variance légèrement différente de celle que nous avons utilisée, permettant de ré-attribuer au niveau individuel les consommations alimentaires réduites. Le principe est



ensuite d'ajouter l'apport quotidien moyen par les compléments modulé par le nombre de jours de prise par an, à chaque sujet correspondant, après avoir calculé les apports alimentaires avec réduction de la variance, pour chacun des sujets (la réduction de la variance ne s'applique donc pas aux apports par les compléments, contrairement à la méthode que nous avons utilisée). L'application d'une telle méthode permettrait de ne pas sous-estimer légèrement (comme cela était possiblement le cas dans nos analyses) l'apport total usuel (correspondant à l'hypothèse avec modulation par le nombre de jours de prise de compléments par an). Cependant, cette méthode est encore discutée, car elle ne permet pas non plus de corriger le biais initial sur les corrélations entre apports alimentaires et apports par les compléments, lié à la courte durée de la période de recueil des consommations.

### C. Consommation de compléments alimentaires des personnes âgées et autres groupes de population spécifiques

L'effectif de l'échantillon ECCA ne permettait pas de stratifier nos analyses sur l'âge, et les personnes âgées étaient relativement mal représentées. Etant donné leurs besoins spécifiques (calcium/vitamine D pour lutter contre l'ostéoporose par exemple), et la spécificité de l'offre du marché des compléments à leur destination, il est possible que les consommations des personnes âgées puissent différer de celles des adultes plus jeunes. Il serait donc pertinent dans le futur de conduire ce type d'investigation sur un échantillon représentatif des personnes âgées non-institutionnalisées.

A l'inverse, ce travail de thèse, dont l'étude ECCA, portait uniquement sur des sujets de 15 ans et plus. Or plusieurs études étrangères ont montré que les consommations de compléments alimentaires étaient loin d'être négligeables et étaient parfois spécifiques (prise de Fluor, consommation de compléments pour la mémoire/concentration à l'école ou aux examens, etc.) chez les enfants et adolescents [90-96]. En France, il existe plusieurs compléments sur le marché, spécifiquement à destination des enfants et adolescents. Il serait donc pertinent d'élargir notre étude à ce groupe de population. Il en est de même pour les femmes enceintes, groupe que nous n'avons pas pu étudier dans l'étude ECCA et pour lequel des études conduites à l'étranger laissent pressentir également une consommation de compléments alimentaires spécifique et substantielle [23, 97].

#### *D. Actualisation des données*

Les informations fournies par les industriels sur le marché des compléments alimentaires laissent à penser que la consommation de compléments a déjà évolué depuis la réalisation de l'enquête ECCA, autant quantitativement que qualitativement. Il est donc nécessaire d'actualiser ces données de surveillance de manière régulière.

L'enquête ECCA a permis d'obtenir de précieuses informations préliminaires dans le domaine de la surveillance des consommations de compléments alimentaires en France. Elle a également permis d'identifier diverses voies d'amélioration pour les futurs travaux à mener dans ce domaine. C'est dans ce contexte que nous avons mis en place à l'AFSSA l'enquête Individuelle Nationale sur la Consommation Alimentaire n°2 (INCA2), au niveau national.

### *3. L'ENQUETE INCA2*

L'objectif de cette étude est d'obtenir une évaluation la plus détaillée possible des consommations alimentaires et de compléments alimentaires de la population vivant en France. Elle fait suite à l'enquête INCA1 réalisée en 1998-1999, lors de laquelle les consommations de compléments alimentaires n'avaient pas été mesurées.

#### *A. Une réponse aux limites précédemment énoncées*

L'enquête INCA2 comporte plusieurs améliorations par rapport à l'enquête ECCA, qui doivent permettre de dépasser les limites précédemment énoncées en matière de surveillance des consommations de compléments alimentaires. En effet, l'étude INCA2 concerne un échantillon représentatif de la population vivant en France, élaboré grâce à un tirage au sort à partir de la base du recensement INSEE de 1999 et des bases des logements neufs construits depuis 1999. Le tirage au sort (1 individu par ménage) est stratifié sur la région, la catégorie socioprofessionnelle du représentant du ménage et la taille d'agglomération. L'échantillon comportera environ 3700 adultes et 1800 enfants (3 à 17 ans). Les effectifs par classe d'âge permettront d'affiner l'évaluation des consommations de compléments alimentaires pour l'ensemble des 3 ans et plus, donc notamment chez les 3-18 ans et chez les personnes âgées non-institutionnalisées, populations pour lesquelles il existe un manque particulier d'information en France.

Nous avons réalisé une étude pilote en octobre-décembre 2004, qui nous a permis d'optimiser les outils et la logistique de l'étude. L'enquête grandeur réelle se déroulera de novembre 2005 à fin octobre 2006. A terme, il est prévu de réitérer ce type d'enquête tous les 5 ans, afin de mettre en place un système de surveillance des consommations d'aliments et de compléments alimentaires.

L'enquête INCA2 correspond au volet AFSSA, réalisé par l'équipe OCA-EN<sup>3</sup>, du grand projet commun AFSSA-InVS<sup>4</sup> nommé INCA2-ENNS<sup>5</sup>.

Je suis responsable à l'AFSSA de l'élaboration, de la mise en place et du suivi du volet "compléments alimentaires" de l'enquête INCA2. Ce travail a impliqué l'élaboration des outils de collecte de l'information sur les compléments alimentaires et leur test lors de l'étude pilote de 2004, ainsi que la participation aux formations des enquêteurs de terrain et à la rédaction des consignes qui leur étaient destinées, pour l'ensemble des volets de l'enquête, et tout particulièrement pour les parties portant sur les compléments alimentaires. Ce travail implique également le suivi de la collecte des données sur les compléments (les résultats nous parvenant par vague tous les 4 mois). Mon travail se prolongera par l'analyse statistique des données recueillies et par la communication des résultats de l'enquête INCA2 dans le domaine des compléments alimentaires.

## *B. Présentation des questionnaires INCA2 sur la consommation de compléments*

Les questionnaires que nous avons élaborés concernant les compléments alimentaires se déclinent en deux parties : un carnet de consommation de compléments de 7 jours et un questionnaire informatisé administré en face à face, portant sur les habitudes de consommation de compléments, et plus particulièrement sur les 12 derniers mois.

### **a. Carnet de consommation de compléments alimentaires**

Le carnet de consommation de compléments alimentaires de 7 jours (Annexe 4) est à remplir par le sujet simultanément à un carnet alimentaire classique. Ces deux carnets sont distribués en première visite aux sujets par l'enquêteur qui en explique le fonctionnement de manière détaillée.

---

<sup>3</sup> Observatoire des Consommations Alimentaires – Epidémiologie Nutritionnelle

<sup>4</sup> Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments - Institut de Veille Sanitaire

<sup>5</sup> Enquête Individuelle Nationale sur la Consommation Alimentaire 2 - Enquête Nationale Nutrition Santé

La première page du carnet de consommation de compléments fournit une définition ainsi que des exemples de compléments et quelques consignes de remplissage :

*« Les compléments alimentaires sont des vitamines, des minéraux, des oligo-éléments, des extraits ou concentrés de plantes, des acides aminés, des protéines, des acides gras essentiels (oméga 3 par exemple), des phyto-estrogènes, ou tout autre type de compléments à l'alimentation sous forme de pilules, comprimés, gélules, sachets de poudre, sirop, etc.*

*Par exemple, lorsque vous consommez des comprimés de vitamine C ou que vous faites des cures de magnésium ou de levure de bière (en comprimés ou en paillettes), il s'agit de compléments alimentaires.*

***Il peut s'agir ou non de médicaments; prescrits ou non par un médecin; remboursés ou non.***

*Par exemple, les médicaments suivants sont considérés ici comme des compléments alimentaires et doivent être déclarés dans ce carnet : médicaments antiacides type Rennie (riches en calcium), ou type Maalox (riches en magnésium), médicaments anti-ostéoporose (riches en calcium), Efferalgan vitamine C, Alvityl (multivitamines), Tardyferon B9 (riche en fer et acide folique), etc.*

***Les aliments enrichis ou diététiques ne sont pas des compléments alimentaires.***

*Par exemple, les substituts de repas sous forme de crèmes dessert, les céréales, jus de fruits ou laits enrichis, l'Actimel, les yaourts "Bio", etc., ne sont pas des compléments. »*

Une planche photographique en couleur est incluse dans le carnet afin de présenter au sujet quelques exemples de compléments.

On demande au sujet le nombre de compléments alimentaires différents, c'est à dire de produits différents qu'il a consommés au cours des 7 jours, en lui expliquant ce que l'on entend par "produits différents" :

*« Par exemple, si vous avez consommé 3 comprimés de vitamine C 500 mg Upsa, 10 comprimés de levure de bière Equilibrance et 4 comprimés de vitamine C 120 mg Juvamine, vous avez pris 3 produits différents.*

*Si vous diluez 1 ampoule de zinc et 1 ampoule de cuivre Arkopharma dans 1.5 litre d'eau, vous avez pris 2 produits différents. »*

Pour chacun des compléments consommés lors des 7 jours, l'enquêté doit remplir une fiche descriptive afin de fournir les informations suivantes :

- La marque (Exemple : Badial)
- Le nom (Exemple : Magnésium B6 Equilibre général). On précise au sujet qu'il doit indiquer le dosage du produit si celui-ci fait partie du nom : exemple : Vitamine C 500 mg)
- La forme de présentation, à choisir parmi les items suivants : Comprimé, Gélule, Ampoule, Capsule, Sachet de poudre, Cuillère à café de poudre, Cuillère à soupe de poudre, Autre présentation de poudre (Préciser l'unité (dosette, 20 mg, etc.)), Cuillère à café de sirop ou liquide, Cuillère à soupe de sirop ou liquide, Autre présentation de sirop ou liquide (Préciser l'unité (dosette, bouchon, 15 ml, pulvérisation, etc.)), Autre présentation (Préciser).
- La répartition des consommations au cours de la semaine (nombre d'unités pour chaque jour et occasion de consommation).

On demande au sujet de s'aider si possible des emballages et/ou notices de chaque produit.

#### **b. Questionnaire informatisé administré en face à face, sur la consommation de compléments alimentaires durant les douze derniers mois**

Lors de sa deuxième visite au domicile du sujet, l'enquêteur vérifie le remplissage du carnet compléments et pose un questionnaire face à face informatisé comprenant entre autres des questions sur les habitudes de consommation de compléments du sujet, et notamment ses consommations durant les 12 derniers mois. La version papier du questionnaire adultes (18 ans et plus) correspondant est présentée en Annexe 5. Un questionnaire similaire, adapté selon les tranches d'âges est également posé pour les 3-17 ans.

On commence par poser des questions générales au sujet sur sa prise de compléments :

- Nombre de compléments consommés durant les 12 derniers mois
- Saisonnalité
- Depuis combien d'années le sujet consomme-t-il des compléments
- Buts de consommation (lutte contre la fatigue, stress, grossesse, etc.)
- Circonstances d'achat (sur ordonnance, suite à une publicité, sur le conseil d'un parent ou ami, etc.)

Puis on s'intéresse spécifiquement aux produits consommés durant les douze derniers mois, et particulièrement à ceux déclarés dans le carnet de consommation de 7 jours, ainsi qu'aux autres produits, les plus consommés au cours des 12 derniers mois. Le questionnaire permet de recueillir l'information pour 5 produits. Pour chacun des 5 produits concernés, les renseignements collectés sont les suivants :

- La marque
- Le nom
- La forme de présentation (mêmes choix possibles que dans le carnet)
- La fréquence de consommation au cours des 12 derniers mois (consommation permanente, sous forme de cure, irrégulière). Il est ainsi possible de calculer un nombre de jours de consommation sur l'année.
- Le nombre d'unités par jour de consommation
- Le lieu d'achat
- Les nutriments ou autres substances présents dans chaque produit (l'enquêteur se base sur la liste des ingrédients de l'emballage ou de la notice lorsqu'ils sont disponibles, sinon, il se fie aux déclarations du sujet)
- La consommation de compléments par les autres membres du foyer (oui ou non)

On demande au sujet de s'aider si possible des emballages et notices des produits pour répondre à ce questionnaire. De plus, si le sujet l'accepte, les emballages et/ou les notices sont collectés par l'enquêteur afin d'aider à la réalisation de la base de composition des compléments (cf. paragraphe suivant).

Nous avons réalisé un cahier des charges de saisie pour ces deux volets concernant les compléments, et notamment, la version informatisée du questionnaire face à face inclut de nombreux filtres et contrôles de champs automatiques, permettant d'optimiser la passation du questionnaire et la qualité des données recueillies.

### C. Présentation de la base de composition des compléments alimentaires

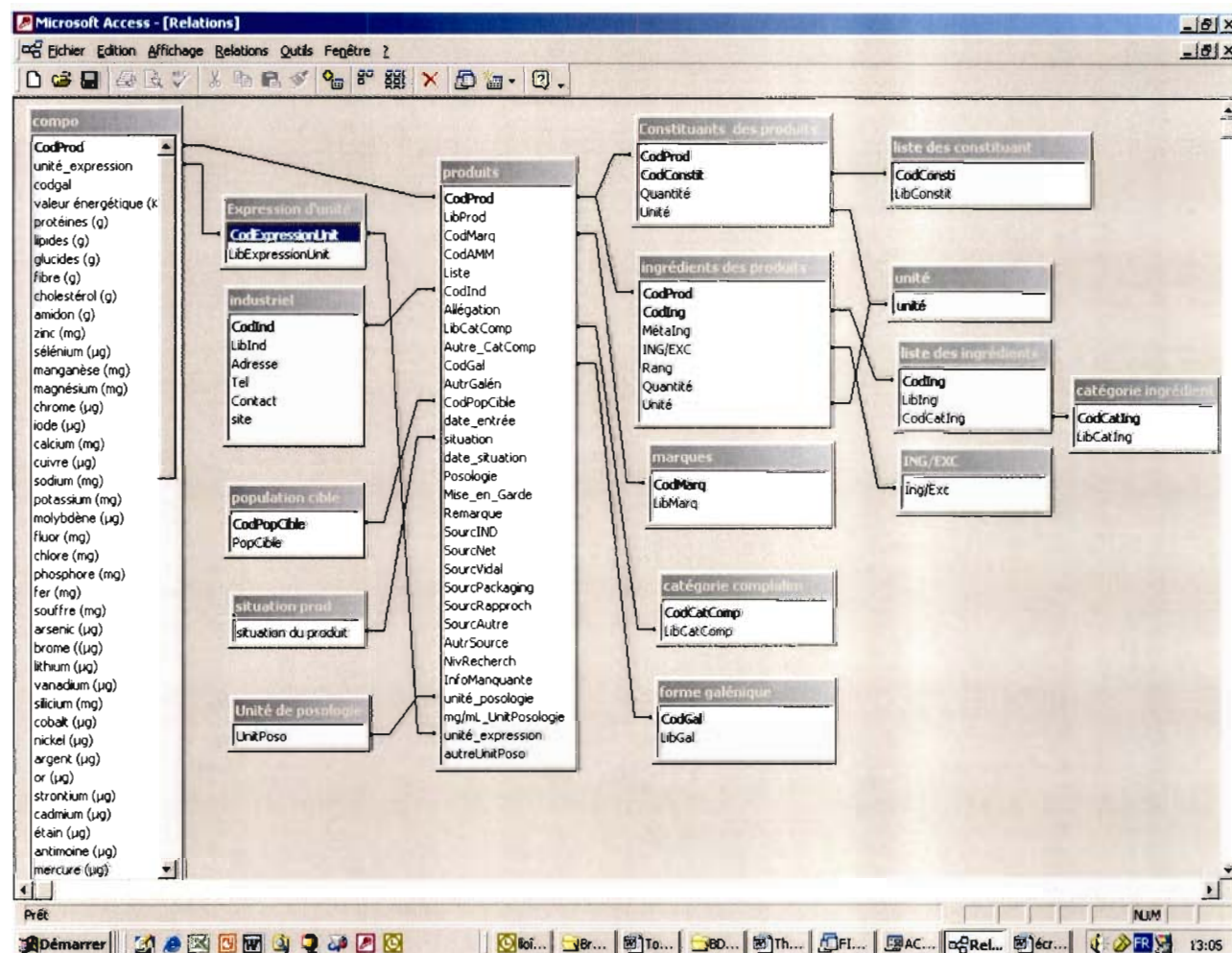
Afin d'estimer les apports en micronutriments provenant des compléments alimentaires, les données de consommation récoltées lors de l'étude INCA2 seront couplées à des données de composition. Le CIQUAL dispose d'une base de données de composition pour les aliments [71], mais aucune base de données de composition des compléments alimentaires n'est tenue à

jour en France. Nous développons actuellement à l'Observatoire des Consommations Alimentaires de l'AFSSA une base de données de composition des compléments alimentaires déclarés dans l'enquête INCA2. Une fois en place, cette base pourra également être agrémentée d'autres produits que ceux de l'enquête INCA2, et être actualisée régulièrement, de manière à disposer en France d'une base de composition des compléments alimentaires, pour les futures enquêtes en épidémiologie nutritionnelle de surveillance ou étiologique.

Une première étape a consisté à définir et élaborer la structure de cette base de données. Nous nous sommes inspirés des principales bases de composition des compléments alimentaires existantes dans le monde (Etats-Unis et Australie notamment) [98-102]. Nous avons ainsi déterminé le logiciel approprié pour réaliser la base de données (ACCESS) et fait le choix des paramètres à intégrer dans celle-ci.

Les relations entre les différentes tables de la base de données sont présentées dans la figure 5.

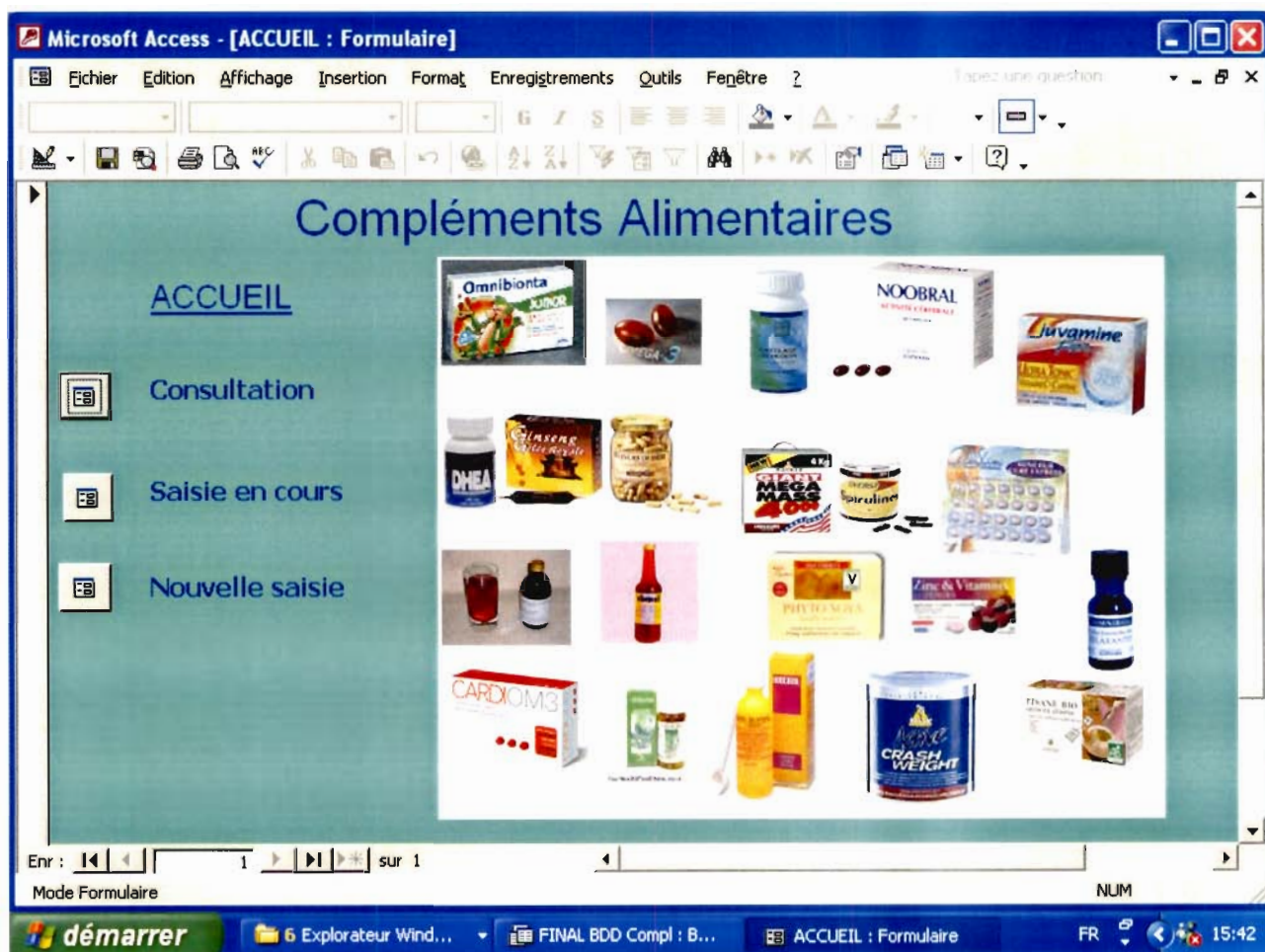
Figure 5. Relations de la base de données des compléments alimentaires





Cette base de données se présente sous forme de formulaires. Un formulaire d'accueil (figure 6) comporte 3 boutons d'accès, l'un permet d'accéder à la consultation d'un produit (les informations s'y trouvant ne sont pas modifiables), le second permet de modifier ou de compléter les informations concernant un produit déjà entré dans la base et le troisième permet d'entrer un nouveau produit dans la base de données. La "consultation" et la "saisie en cours" possèdent une fonction qui permet de rechercher un produit en fonction de différents paramètres (nom, marque, unité d'expression, etc.).

*Figure 6. Formulaire d'accueil de la base de composition des compléments alimentaires*



Cinq types d'informations sont recueillies dans la base :

- Les informations générales sur le produit.

Ce formulaire comporte trois onglets. Le premier (figure 7) permet notamment de collecter les informations suivantes : nom, marque, date d'entrée du produit dans la base, forme galénique, population cible, allégations, code barre ou code AMM, unité



d'expression des quantités d'ingrédients ou de constituants (par unité, pour 100mg ou pour 100ml), posologie recommandée. Le second onglet indique les sources d'information utilisées pour remplir la base pour le produit concerné (figure 8).

Le troisième onglet présente les coordonnées de l'industriel correspondant au produit.

*Figure 7. Formulaire des informations générales, onglet "informations générales" (en accès "consultation")*

The screenshot shows a Microsoft Access database form titled "Microsoft Access - [info générales]". The form is divided into three tabs: "Informations générales", "Sources d'information", and "Industriel et contacts". The "Informations générales" tab is active and contains the following fields:

- Code Marque:** 5
- Marque:** arkopharma
- Code Produit:** 2
- Nom du produit:** SELENIUM 75 VITAMINES A, C, E,
- date d'entrée:** 23/04/2005
- Situation du produit:** inchangé
- date de la situation:** 23/04/2005
- Forme Galénique:** gélule
- Précisez si autre:** (empty)
- Catégorie:** mélange (à préciser)
- Précisez si mélange ou autre:** vit, min et levure de bière
- CodPopCible:** 3
- PopCible:** adultes
- Allégation, effet nutri/physio:** contre le vieillissement cellulaire
- Code barre/AMM:** 7726237
- Liste:** pas med
- unité d'expression:** 1 unité
- unité de posologie:** (empty)
- Précisez si autre:** (empty)
- mg/mL (Unité Posologie):** 516
- Posologie:** 1 gélule/ jours
- Mise en Garde:** /
- Remarque:** /

At the bottom of the form, there is a navigation bar showing "Enr : 1 sur 1 (Filtré)" and "date d'entrée du produit dans la base de donnée". The Windows taskbar at the bottom shows the "démarrer" button, several open applications (Explorateur Wind..., 3 Microsoft Access, copies écran compl.d...), and the system clock showing "FR" and "15:58".

Figure 8. Formulaire des informations générales, onglet "sources d'information"

The screenshot shows a Microsoft Access window titled 'Microsoft Access - [info générales]'. The menu bar includes 'Fichier', 'Edition', 'Affichage', 'Insertion', 'Format', 'Enregistrements', 'Outils', and 'Fenêtre 2'. The toolbar contains various icons for file operations and data management. The form has several input fields: 'Code Marque' (value: 3), 'Code Produit' (value: 5), 'Marque' (dropdown: 'distriborg France'), and 'Nom du produit' (text: 'EQUILIBRANCE FORTIFIANT CHEVEUX ET ONGLES'). Below these is a tabbed interface with three tabs: 'Informations générales', 'Sources d'information', and 'Industriel et contacts'. The 'Sources d'information' tab is active, showing a list of checkboxes: 'Industriel' (checked), 'Internet' (unchecked), 'Vidal' (unchecked), 'Emballage' (checked), 'Rapprochement' (unchecked), and 'Autre Source' (unchecked). A 'Précisez :' label is followed by an empty text box. The status bar at the bottom shows 'Env : 14', 'sur 1 (Filtré)', and 'source d'info: Industriel'. The Windows taskbar at the very bottom shows the 'Démarrer' button and several application icons, with the system clock displaying '18:53'.

➤ Les ingrédients du produit

Ce formulaire (figure 9) permet de saisir la liste et la quantité des ingrédients du produit par unité d'expression précédemment sélectionnée. Une liste déroulante d'ingrédients s'incrémente au fur et à mesure du remplissage de la base.

Figure 9. Formulaire des ingrédients du produit (en accès "consultation")

Code du produit	unité expression	Ingrédient	Méta-Ingrédient	Catégorie de l'ingrédient	ING/EXC	Rang	Quantité	Unité
	1 unité	E171, Dioxyde de titane (Bioxyde de titane)		autre	Exc	1		
	1 unité	E172, Oxyde et hydroxyde de fer		autre	Ing	1		
	1 unité	hydroxypropyl méthyl cellulose		autre	Ing	6		
	1 unité	levure de bière		autre	Ing	5		
	1 unité	sélénate de sodium		minéraux	Ing	4		
	1 unité	stéarate de magnésium		minéraux	Ing	2		
	1 unité	vit A		vitamines	Ing	3		
	1 unité	vit C		vitamines	Exc	2		
	1 unité	vit E naturelle		vitamines	Exc	3		
*								

Enr : 1 sur 9 (Filtré) code du produit FILT NUM

➤ Les constituants du produit

Ce formulaire, bâti selon le même schéma que le formulaire "ingrédients", permet de saisir les constituants présents dans le complément. Cela correspond aux éventuelles "informations nutritionnelles" fournies par l'industriel. Par exemple, dans un complément alimentaire à base d'Acérola (= ingrédient), l'industriel aura pu fournir sur l'emballage la teneur en vitamine C du produit (= constituant), car cette plante est très riche en cette vitamine.

➤ La composition récapitulative

Ce formulaire (figure 10) permet de récapituler la composition du produit pour une liste fermée de micronutriments et macronutriments auxquels nous nous intéressons tout particulièrement. Ce sont ces données qui seront croisées avec les données de consommation (nombre de comprimés par jour pour un produit et un sujet donné) afin d'en déduire les apports en nutriments.



Figure 10. Formulaire de composition récapitulative du produit, onglet "vitamines" (en accès "consultation")

The screenshot shows a Microsoft Access window titled "Microsoft Access - [composition1]". The interface includes a menu bar (Fichier, Edition, Affichage, Insertion, Format, Enregistrements, Outils, Fenêtre) and a toolbar. A search bar at the top right contains the text "Tapez une question". Below the menu is a "Code Produit" field with the value "3". The main area is divided into three tabs: "Macro constituants et énergie", "oligoéléments et minéraux", and "vitamines". The "vitamines" tab is active, displaying a list of vitamins with input fields for their values. Some fields are pre-filled with numbers: vit B6 (1,7), vit B8 (1,3), vit B9 totale (167), vit B12 (0,85), vit B1 (1,2), vit B2 (1,3), and vit B3 totale (15). Other fields are empty. At the bottom, there is a status bar with "Enr : 1 sur 1 (Filtré)", "Mode Formulaire", "FILTR", and "NUM".

➤ Le niveau de recherche d'information du produit dans la base

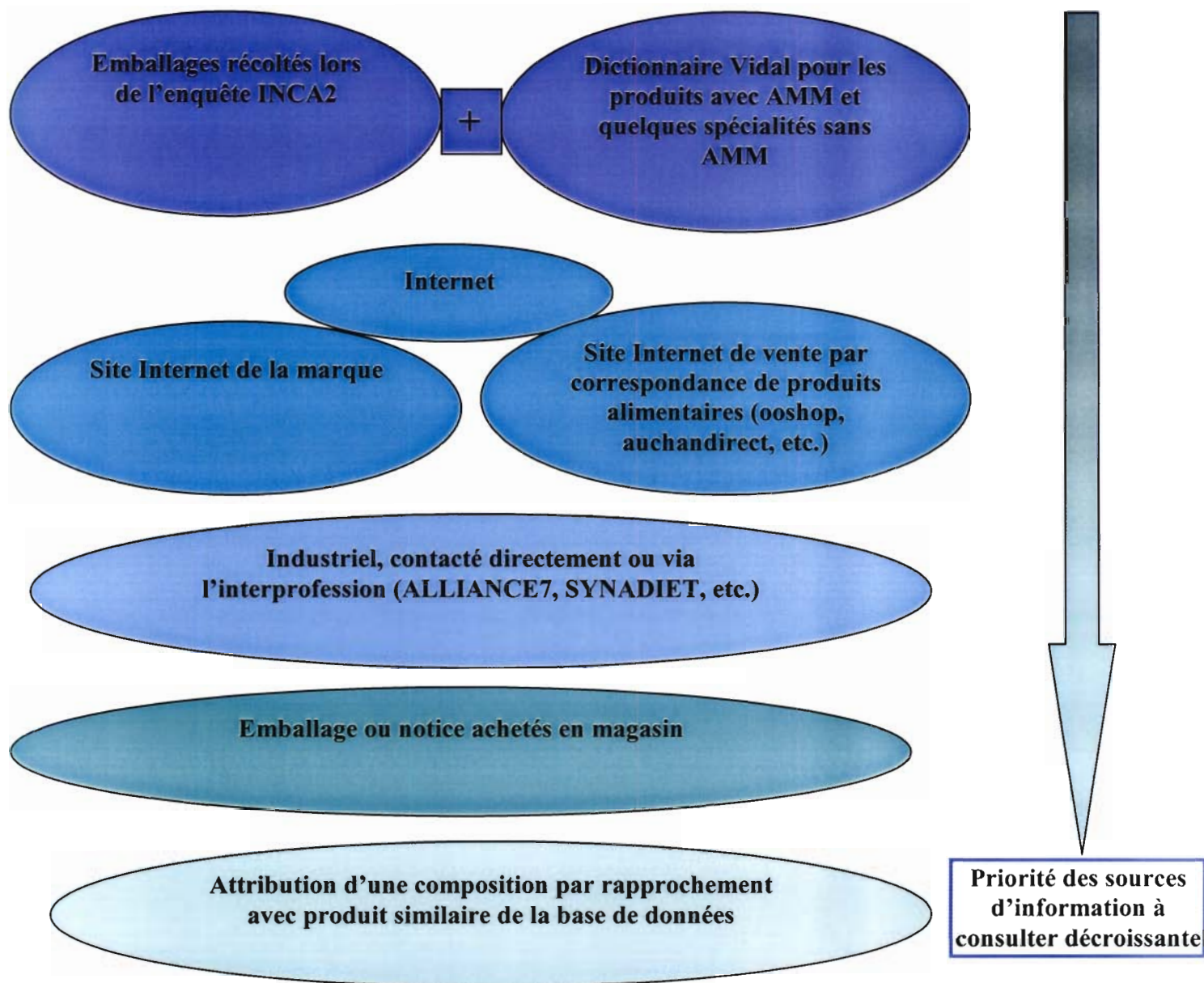
Ce formulaire indique où en est la saisie d'informations pour le produit : Recherche en cours (en attente d'informations complémentaires suite à une demande faite à l'industriel par exemple) / Recherche terminée avec des valeurs manquantes (toutes les sources d'informations ont été exploitées pour combler les informations manquantes, mais sans succès) / Recherche terminée sans valeur manquante. Lorsque des valeurs manquantes subsistent, l'utilisateur doit indiquer lesquelles dans ce formulaire.

La prochaine étape sera de finaliser et consolider la structure de cette base sous ACCESS, de manière notamment à sécuriser son utilisation. Un prestataire externe en informatique sera chargé de cette mission, selon un cahier des charges que nous lui fournirons.

Enfin, la dernière étape consistera à remplir la base de données, après avoir recueilli les informations nécessaires. Pour cela, plusieurs sources sont envisagées, les principales étant présentées dans la figure 11. A titre d'ordre de grandeur, lors du pilote de l'étude INCA2, les emballages des produits déclarés ont été récoltés dans 45% des cas.

Nous avons rédigé un manuel d'utilisation de la base de composition des compléments, afin que ce travail de recueil d'informations de composition et de saisie, puisse être réalisé par du personnel scientifique ou non. Ce manuel est présenté en Annexe 6.

*Figure 11. Plan de recherche d'informations sur la composition d'un complément déclaré dans l'enquête INCA2*



## D. Rôle de l'enquête INCA2 dans le domaine de la surveillance des consommations de compléments alimentaires

Le volet complément alimentaire de l'enquête INCA2 doit permettre de répondre aux deux questions suivantes en matière de surveillance de la consommation de compléments :

- Quelles sont les caractéristiques des consommations et des consommateurs de compléments alimentaires en France actuellement ?
- Quel est l'impact nutritionnel de la prise de compléments, en termes de réduction de l'inadéquation d'apport et d'augmentation des dépassements des limites de sécurité ?

### **a. Evaluation des consommations actuelles de compléments en France, et caractérisation des consommateurs de compléments**

Les données collectées permettront de décrire les consommations de compléments : prévalences de consommation, nutriments consommés sous forme de compléments. Les produits à base de vitamines et minéraux, mais aussi les produits à base de plantes, acides gras, phyto-estrogènes ou autres substances entrent dans le champ de l'enquête. L'étude permettra d'investiguer les caractéristiques des consommateurs sur le plan socio-démographique, comportemental, et alimentaire : aspects socio-démographiques, comportements potentiellement liés au risque de cancer, notamment tabagisme, activité physique, anthropométrie, comportement alimentaire, attitudes et connaissances vis-à-vis de la nutrition et apports alimentaires en micronutriments et macronutriments.

### **b. Evaluation de l'impact de la prise de compléments sur l'inadéquation d'apport et sur les dépassements des limites de sécurité**

L'étude INCA2 permettra notamment d'estimer la contribution des compléments à l'apport total en micronutriments. Les prévalences d'inadéquation (pourcentage de sujets dont les apports sont inférieurs au besoin nutritionnel moyen) pourront être comparées entre consommateurs et non-consommateurs de compléments pour un large éventail de micronutriments. Chez les consommateurs de compléments, nous comparerons également les prévalences d'inadéquation selon que les compléments sont ou non pris en compte dans l'estimation des apports. De plus, les proportions de sujets dépassant les limites de sécurité seront comparées entre consommateurs et non-consommateurs de compléments d'une part, et

au sein des consommateurs de compléments, avec et sans prise en compte des compléments dans l'estimation des apports nutritionnels d'autre part.

#### **4. ALIMENTS ENRICHIS : VERS UNE MEILLEURE PRISE EN COMPTE DANS LES ETUDES FUTURES**

La problématique des compléments alimentaires est liée à celle des aliments enrichis, qui constituent en plus des compléments et des aliments non-enrichis, une potentielle source supplémentaire de micronutriments.

De nombreuses études [103-114] ont montré que les pratiques d'enrichissement en place jusqu'à présent dans différents pays étrangers ont souvent permis d'améliorer des niveaux d'apports alimentaires insuffisants pour certains micronutriments. Pour cette raison, les futures études investiguant la prévalence d'inadéquation ou le risque de dépassement des LS dans une population devraient tenter de prendre en compte non seulement les apports par les compléments et par les aliments non-enrichis, mais également les apports en micronutriments provenant des aliments enrichis [75].

Toutefois, l'évaluation des consommations d'aliments enrichis est relativement complexe car les sujets n'ont souvent pas conscience du statut enrichi ou non des aliments qu'ils consomment. D'un point de vue méthodologique, cela implique une collecte exhaustive des noms et marques des aliments consommés par le sujet, couplée avec une base de données de composition distinguant les teneurs en micronutriments des aliments enrichis et non-enrichis. C'est pour cela que les études conduites jusqu'à présent, qui s'intéressaient à l'apport total en micronutriments, n'ont souvent pas pris en compte de manière complète la contribution des aliments enrichis. En France, notamment, il n'existe pas de données exhaustives de consommation individuelle d'aliments enrichis pour le moment. Notons cependant qu'il est très peu probable que cette limite ait notablement influencé les résultats des études que nous avons réalisées jusqu'à présent en épidémiologie de surveillance ou étiologique (présentées en première et seconde parties de ce travail de thèse). En effet, à l'époque où les études ont été réalisées, le marché des aliments enrichis était encore globalement peu développé en France, à l'exception des céréales de petit déjeuner (quasiment toutes enrichies). Or les tables de composition du CIQUAL prenaient bien en compte les teneurs après enrichissement pour les céréales de petit déjeuner.



En tant que Chargée de Projet Scientifique à l'AFSSA dans le domaine de la surveillance des consommations d'aliments enrichis, j'ai conduit et participé à différents travaux, en particulier à la mise en place du volet "Aliments enrichis" de l'étude INCA2 présentée ci-dessus, avec l'élaboration des outils de collecte des données de consommation liés à cette problématique et la mise en place de la base de composition des aliments enrichis, sur le même modèle que celle des compléments alimentaires présentée ci-dessus. Dans cette étude, il est demandé aux sujets d'indiquer l'ensemble des noms commerciaux et marques des aliments qu'ils déclarent dans le carnet de consommation alimentaire de 7 jours. Les aliments enrichis seront identifiés a posteriori, à partir de ces informations, et seront reliés à la base de composition des aliments enrichis.

Nous avons également travaillé sur un système de surveillance de la contribution des aliments enrichis aux apports nutritionnels, dans le cas de l'absence de données individuelles de consommation d'aliments enrichis. Le concept était de coupler, grâce à des simulations Monte-Carlo, des données de consommations individuelles d'aliments (dont on ne connaît pas le statut enrichi ou non) avec des données d'achat d'aliments enrichis (panel SECODIP par exemple). Le poster correspondant, présenté à la 9<sup>ème</sup> Conférence Européenne de Nutrition à Rome en 2003, figure en Annexe 1.

L'enrichissement pourrait être un outil de Santé Publique stratégique pour améliorer le statut nutritionnel des populations [115], à condition que les risques d'excès soient correctement encadrés. La nouvelle réglementation européenne en matière d'enrichissement [116], actuellement en cours de discussion, tend à autoriser la plupart des pratiques d'enrichissement en micronutriments, pourvu qu'elles ne représentent pas de risque pour les consommateurs. Une augmentation des pratiques d'enrichissement volontaires est donc probable dans un futur proche. Dans ce contexte, trouver des méthodes pour optimiser le ratio bénéfice/risque de l'enrichissement devient un défi de santé publique. Jusqu'à maintenant, les pratiques d'enrichissement ont été conduites empiriquement, au cas par cas. Seules quelques rares études ont été menées dans le but de proposer des méthodes générales, applicables pour un large spectre de micronutriments, pour guider et structurer l'enrichissement dans les pays développés [34, 62, 75, 117-119].

Dans ce contexte, nous avons mené plusieurs travaux à l'AFSSA, visant à optimiser les futures pratiques d'enrichissement. Notamment, un article vient d'être accepté pour publication dans l'International Journal for Vitamin and Nutrition Research (Annexe 1),

suggérant une méthode générale de criblage préliminaire des aliments vecteurs potentiellement pertinents, dans le but d'optimiser les pratiques d'enrichissement obligatoires et volontaires. En résumé, l'objectif était d'évaluer de manière détaillée la prévalence d'inadéquation en micronutriments dans un échantillon représentatif de la population française, ce qui à notre connaissance n'avait pas été réalisé auparavant, et d'utiliser ce concept pour optimiser l'efficacité et la sécurité de l'enrichissement. Les analyses ont porté sur les données de l'enquête INCA1, qui avait collecté les consommations alimentaires de 2373 sujets (4-92 ans) en utilisant un carnet de 7 jours. La prévalence d'inadéquation pour le calcium, le magnésium, le fer, les vitamines C, A, B6, B12, la thiamine, la riboflavine, la niacine, l'acide pantothénique et les folates était estimée par la proportion de sujets ayant des apports inférieurs au BNM. La consommation quotidienne des sujets pour 44 groupes d'aliments a également été calculée, par groupes d'âge et de sexe. Cet article montre comment la combinaison des deux jeux de données (c'est à dire les prévalences d'inadéquation d'une part et les consommations par groupes d'aliments d'autre part) permet un criblage préliminaire d'aliments vecteurs potentiels, dans le but d'optimiser les pratiques d'enrichissement. La prévalence d'inadéquation était particulièrement élevée pour les nutriments et groupes de population suivants : pour le calcium, chez les femmes âgées de 10 à 19 ans (73,5%) ou âgées de 55 ans et plus (67,8%) et chez les hommes âgés de 15 à 19 ans (62,4%) ou âgés de 65 ans et plus (65,4%) ; pour le magnésium, chez les hommes âgés de 15 ans et plus (71,7%) et chez les femmes âgées de 10 ans et plus (82,5%) ; pour le fer, chez les femmes âgées de 15 à 54 ans (71,1%) ; et pour la vitamine C, chez les femmes âgées de 15 à 54 ans (66,2%). Deux exemples sont présentés pour illustrer la méthode proposée pour l'optimisation des pratiques d'enrichissement.

Par ailleurs, nous avons réalisé dans le cadre du groupe de travail Iode de l'AFSSA (rapport disponible sur le site Internet de l'AFSSA : [www.afssa.fr](http://www.afssa.fr) et résumé du rapport présenté en Annexe 1), des simulations d'enrichissement afin de déterminer quels aliments vecteurs et quelles doses d'enrichissement pourraient permettre de réduire efficacement les risques d'inadéquation en iode dans les groupes de population concernés, tout en évitant les dépassements de limites de sécurité pour l'ensemble de la population.

La première partie de ce travail traitait de la surveillance épidémiologique de la consommation de compléments alimentaires vitaminiques/minéraux, dont l'objectif est l'évaluation du bénéfice nutritionnel et du risque sanitaire potentiels liés à la prise de ce type de produits. Afin de fixer les limites de sécurité et les valeurs d'apports recommandés utilisées dans le champ de la surveillance, les groupes d'experts effectuent la synthèse des connaissances existantes dans différents domaines, en particulier en toxicologie et en épidémiologie. Les valeurs de référence sont régulièrement réévaluées afin de tenir compte notamment des dernières avancées de la recherche en matière d'impact des nutriments sur le risque de pathologies chroniques.

**2<sup>EME</sup> PARTIE : EPIDEMIOLOGIE DES COMPLEMENTS**

**ALIMENTAIRES : APPROCHE ETIOLOGIQUE**

## I. INTRODUCTION – CONTEXTE

La connaissance de l'impact des compléments alimentaires sur le risque de maladies chroniques telles que le cancer et les maladies cardio-vasculaires est un élément essentiel à l'évaluation des risques et bénéfices sanitaires des compléments, se situant en amont de l'expertise menée à l'AFSSA ou dans d'autres structures nationales et internationales en charge de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires. En effet, une meilleure connaissance des liens entre consommation de compléments et risque de pathologies chroniques, des interactions potentielles avec les autres facteurs de risque (facteurs environnementaux, tabac, alimentation, voire compléments entre eux), et des sous-groupes de population plus particulièrement concernés, permettra aux experts de formuler des recommandations sur ce type de produit de manière plus éclairée.

Plusieurs études ont été conduites dans différents pays afin d'investiguer les liens entre compléments alimentaires vitaminiques/minéraux et risque de pathologie (épidémiologie dite analytique ou étiologique) [36-61]. Ces études ont porté sur différentes pathologies chroniques telles que le cancer et les maladies cardio-vasculaires, ou encore sur la mortalité totale. Différents types de compléments ont été investigués, notamment les produits à base de vitamine C, d'acide folique ou les multivitamines. La majorité de ces études étiologiques étaient plutôt en faveur d'un effet neutre ou protecteur de la prise de compléments vitaminiques/minéraux sur les différentes pathologies étudiées. En revanche, en ce qui concerne le bêta-carotène, plusieurs études ont mis en évidence un effet inattendu délétère du bêta-carotène [39, 120-122], en particulier chez les fumeurs [120-123].

Nous avons donc focalisé notre travail sur les relations entre bêta-carotène et cancer, en particulier en interaction avec le tabac.

En préliminaire à ce travail, il est apparu indispensable d'identifier les facteurs de confusion potentiels qui seraient susceptibles de biaiser les résultats des études s'intéressant à l'association entre prise de compléments alimentaires et risque de pathologie. Ce travail fait l'objet du chapitre suivant.

## II. FACTEURS ALIMENTAIRES, SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET COMPORTEMENTAUX ASSOCIES A LA PRISE DE COMPLEMENTS ALIMENTAIRES VITAMINIQUES/MINERAUX

### 1. ETAT DES CONNAISSANCES

Dans un contexte où la consommation de compléments alimentaires augmente, en France comme dans de nombreux autres pays, plusieurs études épidémiologiques et essais cliniques randomisés ont suggéré que la consommation de compléments alimentaires vitaminiques et minéraux pourrait moduler le risque de plusieurs pathologies comme les maladies cardiovasculaires ou certains cancers [36-39]. Cependant, les résultats sont encore souvent peu clairs et parfois contradictoires, et les recherches doivent donc être poursuivies dans ce domaine.

Les essais randomisés sont fondamentaux pour fournir des preuves convaincantes des effets des compléments alimentaires sur le risque de cancers. Cependant, ils présentent certaines limites, c'est pourquoi les études d'observation continuent à jouer un rôle important dans ce champ d'investigation. Dans les études épidémiologiques d'observation, il est essentiel de prendre en compte les potentiels facteurs de confusion comme les facteurs socio-démographiques, les comportements liés au risque de cancers, ou encore les caractéristiques de consommation alimentaire. Plusieurs études ont suggéré des associations entre ces facteurs et la prise de compléments alimentaires, notamment aux Etats-Unis [6-9, 13, 15, 30, 82, 83, 88, 124-141]. Cependant, ce type d'investigations est moins fréquent en Europe [16-18, 20, 21, 29, 84, 87, 142-148], et les données sont très rares pour la France [26, 35].

La plupart de ces études ont démontré que les femmes avaient davantage tendance à consommer des compléments que les hommes [20, 21, 26, 142, 143, 149]. Ce résultat est attribué au fait que les femmes marquent un intérêt plus soutenu pour les domaines de la santé et de la nutrition. Elles présentent aussi une plus grande volonté pour prendre soin de leur corps et agir sur leur état de santé. Les femmes, plus que les hommes, ont des besoins spécifiques en micronutriments qui varient selon les différents moments de leur vie (grossesse, ménopause, etc.). Il existe en effet un risque réel de déficience selon les âges et les

états physiologiques chez les femmes ce qui peut entraîner une sensibilisation aux risques nutritionnels et, par conséquent, une consommation plus forte de compléments alimentaires.

Les principaux résultats des études conduites jusqu'à présent montrent globalement que les consommatrices de compléments ont tendance à avoir un style de vie plus sain que les non-consommatrices. De nombreuses études ont observé que les consommateurs de compléments ont tendance à avoir un Indice de Masse Corporelle plus faible, à pratiquer davantage d'activité physique de loisir, et à être plus souvent ex-fumeurs ou non-fumeurs (n'ayant jamais fumé) que fumeurs actuels [17, 35, 82, 85-87, 127, 142, 143, 150]. Plusieurs études ont observé que les consommateurs de compléments étaient plus âgés, avaient un niveau d'éducation plus élevé et avaient davantage tendance à considérer leur travail comme stressant [6, 10, 13, 29, 35, 85, 125, 128, 133, 150]. Il a été observé que les femmes consommatrices de compléments avaient plus souvent une histoire familiale de cancer du sein, et une fréquence plus élevée de suivi médical / tests de dépistage du cancer [85, 124, 125, 127].

La plupart des études conduites à l'étranger ont montré que les consommateurs de compléments avaient un régime alimentaire plus sain que les autres en termes d'aliments et/ou de nutriments ingérés, et par conséquent qu'il était possible que ces personnes aient moins besoin de se supplémenter [13, 16, 21, 87, 125, 130, 131, 143, 144]. Les études précédentes ont observé que les consommateurs de compléments étaient plus fréquemment végétariens que les non-consommateurs [87, 132].

Des différences entre les pays pouvaient être suspectées en matière de profils des consommateurs de compléments alimentaires. De ce fait, il était important d'investiguer, à partir de données françaises, la relation entre la prise de compléments et différents facteurs socio-démographiques, alimentaires ou comportementaux en lien avec le risque de cancers.

## **2. SYNOPSIS DE L'ARTICLE "DIETARY AND CANCER-RELATED BEHAVIORS OF VITAMIN/MINERAL DIETARY SUPPLEMENT USERS IN A LARGE COHORT OF FRENCH WOMEN" [151]**

Cet article figure en Annexe 1.

### **A. Objectif**

L'objectif de ce travail était d'identifier les caractéristiques socio-démographiques, les comportements liés au risque de cancer, et les consommations alimentaires des femmes de la cohorte E3N (Etude Epidémiologique auprès de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale) qui prenaient une supplémentation en vitamines/minéraux.

### **B. Matériel et Méthodes**

#### **a. Sujets**

La cohorte E3N a été initiée en 1990 en France afin d'étudier les facteurs de risque de cancer chez la femme [152]. Elle est constituée de 98995 femmes habitant en France, âgées de 40-65 ans en 1990 et couvertes par la MGEN (Mutuelle générale de l'Education Nationale). E3N est la composante française de l'étude EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) [153, 154].

#### **b. Collecte des données**

Les données de la cohorte sont collectées par des questionnaires auto-administrés envoyés par la poste tous les 24 mois environ depuis 1990.

#### **Consommation de compléments alimentaires**

Dans le questionnaire de 2000, on demandait aux participantes : "Prenez-vous actuellement au moins trois fois par semaine une supplémentation en : fluor, calcium, autres minéraux/oligo-éléments, rétinol, vitamines C, E, D, vitamines du groupe B, acide folique, bêta-carotène, autres vitamines". On leur a aussi demandé si elles prenaient une supplémentation en phyto-



estrogènes au moins trois fois par semaine. Ce questionnaire a été rempli par 84% des participantes (n=83058).

### Comportements liés au risque de cancers et caractéristiques socio-démographiques

Des données ont été collectées sur les caractéristiques socio-démographiques (âge, statut marital, région, niveau d'urbanisation, éducation, nombre d'enfants), l'indice de masse corporelle (IMC), la perception du stress lié au travail, la fréquence des tests de dépistage du cancer (mammographie, coloscopie, test Hémocult<sup>®</sup>, frottis) et le suivi médical (ostéodensitométrie, mesure du cholestérol et de la tension artérielle) dans les 3 années précédentes, le niveau d'activité physique de loisir (converti en minutes par jour), le tabagisme (fumeuse actuelle / ex-fumeuse / n'ayant jamais fumé), l'histoire familiale de cancer du sein (la localisation de cancer la plus fréquente dans la cohorte E3N) chez les parents au premier degré, et l'utilisation actuelle de traitements hormonaux substitutifs (THS).

### Consommation alimentaire

Les données de consommation alimentaire ont été collectées entre juin 1993 et juillet 1995. Le questionnaire d'histoire alimentaire auto-administré comportait deux parties : 1) des questions sur la consommation (quantité et fréquence) de groupes d'aliments et 2) des questions qualitatives qui permettaient de décliner les groupes d'aliments en aliments. Le questionnaire était envoyé avec un manuel de photographies afin de faciliter l'estimation des tailles de portions [155]. Le questionnaire permettait d'évaluer la consommation des sujets pour 208 aliments ou boissons. Il a été validé par 12 rappels de 24h, et sa reproductibilité a été testée après 1 an [156]. Après plusieurs exclusions selon diverses justifications, les données de consommation alimentaire étaient disponibles pour 73034 femmes. Nous avons utilisé une table de composition dérivée de la table de référence française du CIQUAL [71] pour estimer les apports alimentaires quotidiens en micronutriments et macronutriments.

## **c. Analyses**

### Comportements liés au risque de cancers et caractéristiques socio-démographiques des consommatrices de compléments

Parmi les 83058 femmes ayant répondu au questionnaire sur les compléments alimentaires, nous avons comparé les caractéristiques socio-démographiques et comportementales des consommatrices et non-consommatrices de compléments.

### Caractéristiques alimentaires des consommatrices de compléments

Les analyses des caractéristiques alimentaires étaient fondées sur les 67229 femmes pour lesquelles les données alimentaires ainsi que sur les compléments alimentaires étaient disponibles. Les consommations moyennes de 17 groupes d'aliments, et les apports moyens en micro et macronutriments, en énergie, en fibres alimentaires et en alcool ont été calculés pour les consommatrices et les non-consommatrices de compléments.

La proportion de sujets dont l'apport alimentaire quotidien était inférieur au Besoin Nutritionnel Moyen (BNM) a été estimée pour chaque micronutriment, chez les consommatrices et les non-consommatrices de compléments. Bien que cette valeur (BNM) ne permette pas de classer un individu comme ayant des apports adéquats ou inadéquats, il a été démontré que la proportion de sujets dont les apports sont inférieurs au BNM correspond à une estimation non biaisée de la prévalence d'apport nutritionnel inadéquat dans la population d'étude [63, 65] (cf. 1<sup>ère</sup> partie).

Les apports alimentaires moyens en bêta-carotène, rétinol, vitamines C, D et E, folates et calcium, et les prévalences d'inadéquation pour les vitamines A, C, E, les folates et le calcium ont également été estimés chez les consommatrices et chez les non-consommatrices du micronutriment en question sous forme de compléments.

L'ensemble des caractéristiques comportementales, socio-démographiques et alimentaires a été comparé entre les consommatrices et non-consommatrices de compléments par des analyses transversales en utilisant des modèles de régression logistique non conditionnelle pour estimer les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance à 95% (IC95%).

## C. Résultats

### a. Comportements liés au risque de cancers et caractéristiques socio-démographiques des consommatrices de compléments

Globalement, les consommatrices de compléments alimentaires représentaient 26,9% des 83058 femmes étudiées.

Comparées aux non-consommatrices, les consommatrices de compléments étaient plus âgées, vivaient plus fréquemment seules, en région méditerranéenne, dans des villes de plus de 10000 habitants et avaient moins d'enfants. Les consommatrices de compléments vivaient

moins fréquemment dans le Centre, le Nord-Ouest ou le Sud-Ouest de la France. Elles avaient davantage tendance à considérer leur travail comme stressant, à avoir un niveau d'éducation plus élevé et un IMC plus faible. Elles étaient plus souvent ex-fumeuses ou non-fumeuses (n'ayant jamais fumé) et pratiquaient plus d'activité physique de loisir. Les femmes qui prenaient des compléments avaient plus fréquemment un antécédent de cancer du sein chez leur parents au premier degré. Elles avaient aussi plus tendance à avoir eu une mammographie, une coloscopie, un test Hémocult<sup>®</sup>, un frottis, une ostéodensitométrie, un dosage du cholestérol et une mesure de la tension artérielle dans les 3 années précédentes. Elles prenaient moins de traitements hormonaux substitutifs et plus de compléments de phytoestrogènes que les non-consommatrices de compléments vitaminiques/minéraux.

#### **b. Caractéristiques alimentaires des consommatrices de compléments**

Les consommatrices de compléments avaient plus tendance que les autres à déclarer suivre un régime amaigrissant ( $p=0,0091$ ) ou végétarien ( $p<0,0001$ ) lors de la collecte des données de consommation alimentaire.

Comme l'illustre le tableau 6, les consommatrices de compléments mangeaient quotidiennement en moyenne moins de viande et de pommes de terre et buvaient moins d'alcool que les non-consommatrices. A l'inverse, elles consommaient davantage de légumes, de fruits, de produits laitiers, de poisson, de soupe et de sucre et produits dérivés, et elles buvaient plus de boissons non alcoolisées hors sodas (jus de fruits, thé, tisane, café, eau).

**Tableau 6. Comparaison des consommatrices (n = 17998) et non-consommatrices (n = 49231) de compléments par tertiles d'apport alimentaire quotidien par régression logistique ajustée sur l'âge et l'apport énergétique<sup>a</sup>**

	Non-consommatrices		Consommatrices		OR (IC 95%) <sup>b</sup>				
	Moyenne (g/j)	+/-SD	Moyenne (g/j)	+/-SD	2 <sup>ème</sup> tertile du groupe d'aliments	3 <sup>ème</sup> tertile du groupe d'aliments	p tendance		
Pommes de terre	64,2	48,8	61,3	49,3	0,91	(0,87–0,95)	0,85	(0,81–0,89)	< ,0001
Légumes	281,4	133,7	290,6	138,8	1,07	(1,03–1,12)	1,13	(1,08–1,18)	< ,0001
Légumes secs	18,7	21,5	19,3	22,8	1,00	(0,96–1,04)	1,08	(1,04–1,13)	0,0004
Fruits	262,5	163,8	279,7	174,9	1,06	(1,02–1,11)	1,16	(1,11–1,21)	< ,0001
Produits laitiers	315,0	198,0	321,6	207,7	0,99	(0,95–1,03)	1,07	(1,02–1,11)	0,0037
Produits céréaliers	209,5	102,3	206,8	103,3	0,99	(0,95–1,04)	0,98	(0,94–1,03)	0,5056
Viandes	108,4	57,7	101,1	56,8	0,89	(0,85–0,92)	0,76	(0,72–0,79)	< ,0001
Poissons	36,9	26,5	38,8	28,1	1,05	(1,01–1,10)	1,16	(1,12–1,22)	< ,0001
Oeufs	26,0	21,4	25,6	21,6	0,99	(0,95–1,03)	0,98	(0,94–1,02)	0,3819
Matières grasses	16,4	10,2	16,3	10,0	1,01	(0,96–1,05)	1,02	(0,98–1,07)	0,4115
Sucres et produits dérivés	39,4	31,9	40,1	32,1	1,08	(1,04–1,13)	1,11	(1,06–1,16)	< ,0001
Gâteaux/biscuits	38,1	35,2	38,0	35,7	1,03	(0,99–1,08)	1,03	(0,98–1,07)	0,2474
Sodas <sup>c</sup>	9,5	45,2	8,9	42,7	1,06	(1,00–1,13)	0,99	(0,93–1,05)	0,7768
Boissons sans alcool (hors sodas)	1387,3	645,9	1440,3	681,7	1,06	(1,01–1,10)	1,22	(1,17–1,27)	< ,0001
Boissons alcoolisées	130,4	169,8	122,5	164,1	0,98	(0,94–1,03)	0,90	(0,86–0,94)	< ,0001
Condiments et sauces	25,0	13,1	24,9	13,2	1,01	(0,96–1,05)	1,05	(1,00–1,09)	0,0522
Soupes	109,4	111,2	119,1	115,9	1,05	(1,01–1,10)	1,14	(1,09–1,19)	< ,0001

<sup>a</sup> La probabilité d'être une consommatrice de compléments est modélisée.

<sup>b</sup> Catégorie de référence = tertile 1

<sup>c</sup> A cause du fort pourcentage de non-consommatrices de sodas, il n'était pas possible d'obtenir des tertiles équilibrés pour cette variable. La population a donc été partagée en 3 groupes : Non-consommatrices (81,3%) / Consommation < 19,70g/j (8,7%) / Consommation ≥ 19,70g/j (10,0%). 19,7g/j étant la médiane de consommation chez les consommatrices de sodas.

Globalement, après ajustement sur l'âge et l'apport énergétique, les consommatrices de compléments avaient des apports alimentaires plus élevés en bêta-carotène, thiamine, acide pantothénique, vitamines B6, C et D, folates, calcium, fer, phosphore, acides gras oméga 3, glucides simples et totaux, et fibres alimentaires que les non-consommatrices. Elles avaient en revanche des apports alimentaires inférieurs en rétinol, niacine, vitamine B12, magnésium, alcool, amidon, protéines, lipides totaux, saturés, poly-insaturés, et acides gras oméga 6. Les

femmes se supplémentant en bêta-carotène, vitamine C, vitamine D ou acide folique avaient des apports alimentaires plus élevés pour le nutriment en question.

Comme le montre le tableau 7, globalement, après ajustement sur l'âge et l'apport énergétique, la prévalence d'apport alimentaire inadéquat était statistiquement significativement plus faible chez les consommatrices de compléments que chez les non-consommatrices pour le calcium, les vitamines C et B6, les folates, la thiamine, et plus élevée pour le magnésium. Elles avaient également une prévalence d'inadéquation plus élevée pour la riboflavine, la niacine et la vitamine B12, mais pour ces trois nutriments, l'inadéquation était très faible (moins de 5%), à la fois chez les consommatrices et les non-consommatrices de compléments.

Les femmes se supplémentant en acide folique ou en calcium avaient une prévalence d'inadéquation d'apport alimentaire statistiquement significativement plus faible pour le nutriment en question.

Tableau 7. Comparaison de la prévalence d'apport alimentaire inadéquat pour chaque micronutriment entre consommatrices et non-consommatrices de compléments (n = 67229) par régression logistique ajustée sur l'âge et l'apport énergétique<sup>a</sup>

	Prévalence d'inadéquation <sup>b</sup> (%)		OR	IC95%	p
	Non-consommatrices	Consommatrices			
Consommation globale de compléments			OR pour l'inadéquation <sup>c</sup>		
Vitamine A totale <sup>e</sup>	1,05	1,14	1,07	(0,91–1,26)	0,4108
Thiamine	12,55	12,59	0,94	(0,88–0,99)	0,0260
Riboflavine	0,44	0,64	1,36	(1,08–1,70)	0,0091
Niacine	3,64	4,54	1,21	(1,10–1,32)	< ,0001
Acide Pantothénique	12,12	12,15	0,95	(0,90–1,01)	0,1220
Vitamine B6	13,94	13,40	0,90	(0,85–0,96)	0,0004
Folates	23,55	21,74	0,87	(0,83–0,91)	< ,0001
Vitamine B12	1,28	1,81	1,38	(1,20–1,58)	< ,0001
Vitamine C	5,31	4,59	0,87	(0,80–0,95)	0,0010
Vitamine E	40,49	40,84	1,00	(0,96–1,03)	0,8317
Calcium <sup>f</sup>	35,60	36,48	0,89	(0,86–0,93)	< ,0001
Fer	0,08	0,14	1,59	(0,96–2,62)	0,0702
Magnésium	9,69	10,66	1,08	(1,02–1,15)	0,0129
Phosphore	0,38	0,46	1,13	(0,87–1,47)	0,3497
Consommation de compléments pour le nutriment spécifique			OR pour l'inadéquation <sup>d</sup>		
Vitamine A totale <sup>e</sup>	1,07	1,14	1,04	(0,74–1,47)	0,8194
Folates	23,10	19,10	0,70	(0,56–0,86)	0,0009
Vitamine C	5,12	5,04	0,98	(0,85–1,13)	0,7762
Vitamine E	40,53	41,37	1,00	(0,93–1,08)	0,9381
Calcium <sup>f</sup>	35,00	41,70	0,95	(0,90–1,00)	0,0439

<sup>a</sup> La probabilité d'apport alimentaire en micronutriment inférieur au Besoin Nutritionnel Moyen (BNM) est modélisée (correspondant à la prévalence d'apport alimentaire inadéquat en micronutriment, au niveau populationnel).

<sup>b</sup> Les BNMs du U.S. Food and Nutrition Board [62] ont été utilisés lorsqu'ils étaient disponibles, sinon (c'est à dire pour le calcium et l'acide pantothénique), les BNMs français ont été utilisés [32].

<sup>c</sup> Catégorie de référence = non-consommatrices de compléments

<sup>d</sup> Catégorie de référence = non-consommatrices de compléments pour le nutriment en question

<sup>e</sup> Rétinol + 1/6 bêta-carotène

<sup>f</sup> Les prévalences d'inadéquation brutes données dans les colonnes 2 et 3 ne sont pas ajustées sur l'âge et l'énergie, tandis que les ORs issus des régressions logistiques (colonne 4) sont ajustés pour ces deux variables. Cela explique l'incohérence apparente pour le calcium entre les ORs et les prévalences d'inadéquation brutes.

Pour conclure, plusieurs comportements liés au risque de cancers et plusieurs caractéristiques socio-démographiques étaient statistiquement significativement liés à la prise de compléments alimentaires dans cette étude. Les consommatrices de compléments avaient tendance à avoir un style de vie plus sain que les non-consommatrices, et ce également au niveau des consommations alimentaires, comme cela a été décrit dans d'autres pays.

Nos résultats sont cohérents avec ceux observés dans les études précédentes conduites à l'étranger, ce qui suggère que malgré des différences de niveau de consommation de compléments, les profils des consommatrices de compléments sont globalement similaires entre les différents pays.

Bien que l'objectif principal de ce travail était avant tout du domaine de l'épidémiologie étiologique, ces résultats ne sont pas dénués d'intérêt en matière de surveillance. En effet, étant donné l'impact potentiel des compléments en termes de santé publique, il est utile de connaître les caractéristiques des consommateurs de ces produits, et notamment de constater que ceux-ci semblent avoir, pour la plupart des micronutriments, des apports alimentaires déjà supérieurs à ceux des non-consommateurs, sans même prendre en compte les apports par les compléments. Malgré le fait que notre étude concernait principalement des enseignantes, qui ont globalement un niveau d'éducation plus élevé et un style de vie plus sain que les femmes du même âge dans la population générale, elle fournit des informations importantes en matière de surveillance, étant donné la rareté des données disponibles en France sur le sujet à l'heure actuelle.

Ces résultats démontrent également, et il s'agissait là de notre principal objectif, la nécessité de contrôler avec prudence de nombreuses variables lorsque l'on étudie le lien entre la consommation de compléments et la survenue de pathologies chroniques comme le cancer. Les associations mises en évidence peuvent biaiser de multiples manières les études du lien entre prise de compléments alimentaires et risque de cancer. Par exemple, un dépistage du cancer accru peut amener à surestimer l'incidence en détectant mieux les lésions précoces, mais peut aussi réduire la mortalité en influant sur le stade auquel la maladie est détectée. Un "healthy supplement user effect" (plus d'activité physique, moins de tabagisme actuel, profil alimentaire plus sain, etc.) pourrait aussi être défini. Cet effet pourrait conduire à conclure de manière erronée à une association inverse entre prise de compléments et survenue d'une maladie chronique. Par ailleurs, il se peut que les compléments exercent de réels effets protecteurs ou délétères sur le risque de cancer, et agissent ainsi en tant que facteurs de

confusion dans les analyses du lien entre cancer et différentes expositions comme l'activité physique, le tabagisme ou encore l'alimentation. Afin d'éviter un biais de confusion majeur, il est donc essentiel que les études investiguant une association entre le risque de maladies chroniques et des facteurs environnementaux dont les consommations de compléments et d'aliments prennent en compte les caractéristiques alimentaires et comportementales des consommateurs de compléments.

Dans les travaux d'épidémiologie étiologique présentés ci-après, nous avons pris en compte le mieux possible des facteurs de confusion potentiels mis en évidence dans ce travail préliminaire.



### III. INTERACTION ENTRE BETA-CAROTENE ET STATUT TABAGIQUE SUR LE RISQUE DE CANCERS LIES AU TABAC<sup>6</sup>

#### 1. ETAT DES CONNAISSANCES

De nombreux travaux ont étudié les liens entre bêta-carotène et survenue de maladies chroniques, notamment le cancer [39, 120-123, 157-199]. Nous présentons ici un état des lieux des principaux résultats des études épidémiologiques s'intéressant à l'association entre cancer, bêta-carotène, et tabac. Les principaux résultats des études portant plus spécifiquement sur les mécanismes de l'interaction entre bêta-carotène et tabac seront présentés dans la discussion.

Il a été observé qu'un apport élevé en fruits et légumes était associé à une réduction de risque de la plupart des cancers [200]. Les fruits et légumes étant la principale source alimentaire de bêta-carotène, une hypothèse attribuant ce potentiel effet protecteur au bêta-carotène a été soulevée [201], et cette provitamine à fort potentiel antioxydant, a été suggérée comme étant un agent chémopréventif contre plusieurs cancers [157, 158]. Comme il n'y avait par ailleurs pas d'effet toxique connu, ces données ont conduit à la mise en place de plusieurs études d'intervention avec cet anti-oxydant [120-122, 159-162].

Cependant, sa sécurité est débattue [163] car des études d'intervention ont suggéré une association positive entre la prise de bêta-carotène à fortes doses sous forme de compléments alimentaires, particulièrement chez les fumeurs, et le risque de cancer du poumon [120-122], ainsi que celui de cancers digestifs, durant l'essai ou le suivi après essai [164, 165]. Dans l'étude ATBC (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study), les sujets du groupe d'intervention avaient reçu 50 mg d'alpha-tocophérol et 20 mg de bêta-carotène sous forme de compléments. Les sujets de cette étude étaient tous des hommes fumeurs à l'inclusion. Dans l'étude CARET (beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial), les sujets du groupe d'intervention avaient reçu 25 000 UI de rétinol et 30 mg de bêta-carotène sous forme de compléments. Les sujets de cette étude, arrêtée prématurément 21 mois plus tôt que prévu

---

<sup>6</sup> Définis ici comme les cancers pour lesquels le tabac a été identifié comme un des facteurs de risque, soit du cancer lui-même, soit d'un stade précancéreux.

du fait de l'augmentation du risque de cancer du poumon dans le groupe supplémenté, étaient des hommes et des femmes qui avaient été exposés à l'amiante et/ou au tabac.

Des études ont alors suggéré l'hypothèse d'une interaction entre bêta-carotène et tabac. Dans une étude d'intervention (25 mg de bêta-carotène versus placebo) sur des patients ayant des adénomes colorectaux, une lésion précancéreuse du cancer colorectal, une association inverse entre la récurrence d'adénomes et l'apport en bêta-carotène a été observée chez les non-fumeurs non-buveurs (RR bêta-carotène vs. placebo = 0,56 ; 95%IC = 0,35-0,89), alors qu'une association directe a été observée chez les fumeurs qui buvaient au moins une boisson alcoolisée par jour (RR bêta-carotène vs. placebo = 2,07 ; 95%IC = 1,39-3,08) [123]. Une étude cas-témoin récente sur le cancer colorectal a suggéré une interaction entre le tabagisme et l'apport alimentaire en bêta-carotène [166].

Toutefois, deux études d'intervention [168, 169] et une analyse regroupant sept cohortes [167] n'ont pas mis en évidence d'interaction statistiquement significative entre le bêta-carotène et le tabac sur l'incidence de cancers. Plusieurs raisons peuvent être avancées pour expliquer les différences de résultats entre toutes ces études, par exemple : 1) Apport en bêta-carotène du groupe de référence supérieur dans les études obtenant des résultats non statistiquement significatifs, 2) Manque de puissance lors des analyses par localisations de cancer, 3) Absence de stratification simultanée des analyses sur le statut tabagique et sur les cancers liés au tabac, 4) Différence de susceptibilité entre les hommes et les femmes.

Une méta-analyse récente des études d'intervention portant sur les cancers digestifs a suggéré une association directe entre l'incidence de cancer et l'apport en bêta-carotène seul ou combiné avec du rétinol ou du tocophérol [39], mais une potentielle interaction avec le statut tabagique n'a pas été investiguée.

A notre connaissance, aucune étude n'avait investigué si une interaction entre bêta-carotène et tabac était observée de façon homogène pour l'ensemble des cancers liés au tabac, en prenant en compte l'apport en bêta-carotène par les compléments et l'alimentation simultanément. C'est pourquoi nous avons étudié ces aspects en nous basant sur les données de la cohorte E3N, comme nous le présentons dans le synopsis suivant.

## **2. SYNOPSIS DE L'ARTICLE : "DUAL ASSOCIATION OF BETA-CAROTENE WITH RISK OF TOBACCO-RELATED CANCERS IN A COHORT OF FRENCH WOMEN" [202]**

Cet article figure en Annexe 1.

### **A. Objectif**

Le but de cette étude était de rechercher une interaction potentielle entre la prise de bêta-carotène et le tabagisme sur le risque de cancers liés au tabac chez la femme.

### **B. Matériel et Méthodes**

#### **a. Données médicales**

Les femmes ont rapporté les événements médicaux tels que les cancers dans des questionnaires auto-administrés qui leur ont été envoyés par la poste approximativement tous les 24 mois depuis 1994 en ce qui concerne la présente étude.

#### **b. Données de consommation alimentaire**

La collecte des données de consommation alimentaire pour la cohorte E3N a été présentée précédemment (cf. Synopsis de l'article : "Dietary and cancer-related behaviors of vitamin/mineral dietary supplement users in a large cohort of French women" [151]). Dans la présente étude également, une table de composition dérivée de la table de référence française du CIQUAL [71] a été utilisée pour estimer les apports alimentaires quotidiens en bêta-carotène et autres micronutriments et macronutriments pour les 73034 femmes dont les données de consommation alimentaire étaient disponibles.

#### **c. Prise de compléments alimentaires**

Dans le questionnaire envoyé aux femmes en 1994, était posée la question suivante : "Prenez-vous actuellement au moins trois fois par semaine une supplémentation en : bêta-carotène, calcium, rétinol, vitamines C, E, D, vitamines du groupe B, autres vitamines, autres minéraux/oligo-éléments". Quatre vingt dix sept pour cent des questionnaires renvoyés l'avaient été en décembre 1996.

#### **d. Apport total en bêta-carotène**

Les sujets ont été classés en quatre catégories selon leur consommation de bêta-carotène : 1<sup>er</sup> tertile de la distribution de l'apport alimentaire quotidien en bêta-carotène (consommation "faible"), 2<sup>ème</sup> tertile alimentaire, 3<sup>ème</sup> tertile alimentaire, et consommatrices de compléments de bêta-carotène quelle que soit la consommation alimentaire comme 4<sup>ème</sup> classe (consommation "élevée").

#### **e. Statut tabagique**

Le statut tabagique a été évalué dans le questionnaire de 1994, c'est à dire au début de notre étude. Les femmes ayant fumé seulement occasionnellement (moins d'une cigarette par jour) ont été considérées comme non-fumeuses. Le nombre d'années de consommation de tabac et le nombre de cigarettes par jour déclarés chez les fumeuses régulières (actuelles ou ex-fumeuses) nous ont permis de calculer le nombre de paquets-années de tabagisme. Ce questionnaire investiguait également le nombre d'années depuis l'arrêt du tabac chez les ex-fumeuses.

#### **f. Sujets**

Ont été investigués tous les cancers pour lesquels une association a été suggérée avec le tabac pour le cancer lui-même (cancers ORL, digestifs, urovésicaux, poumon et col utérin) [203] ou au niveau des lésions précancéreuses (thyroïde, ovaires) [204, 205].

L'analyse portait sur les sujets ayant rapporté un premier cancer lié au tabac entre leur date de réponse au questionnaire de 1994 et juillet 2002 (date de point). Un total de 68922 femmes ont rempli le questionnaire de 1994 et répondu aux questions portant sur les compléments alimentaires. Après diverses exclusions justifiées (cancer prévalent à l'inclusion, données manquantes sur le statut tabagique, etc.), 59910 sujets demeuraient pour l'analyse. Les 2342 femmes ayant rapporté un cancer autre que lié au tabac durant la période d'étude (sauf basocellulaires, non considérés comme cancers) ont été incluses comme non-cas dans les analyses et censurées à la date de diagnostic.

Les sujets ont contribué au calcul des personnes années jusqu'à la date de diagnostic du cancer, la date du dernier questionnaire rempli, la date du décès, ou juillet 2002, en fonction de l'événement survenu en premier. Un suivi complet a été obtenu pour 95,7% des 59910 femmes.

Sur les 59910 femmes de l'étude, 700 ont développé un cancer lié au tabac pendant la période de suivi : 25 cancers ORL, 143 cancers thyroïdiens, 5 cancers de l'œsophage, 11 cancers de l'estomac, 7 cancers du foie, 28 cancers pancréatiques, 224 cancers colorectaux, 8 cancers de l'anus, 38 cancers urovésicaux, 96 cancers ovariens, 58 cancers du col utérin et 57 cancers du poumon.

#### **g. Analyse statistique**

Les risques relatifs de cancer (RR) et leurs intervalles de confiance à 95% (95%IC) ont été calculés en utilisant le modèle de Cox, avec l'âge en continu comme échelle de temps. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée graphiquement. Des modèles globaux nous ont permis d'évaluer les risques de cancers liés à l'apport en bêta-carotène, au statut tabagique, et à leur interaction. Des analyses stratifiées sur le statut tabagique (ayant déjà fumé / n'ayant jamais fumé) ont également été réalisées pour évaluer le risque de cancer associé à l'apport en bêta-carotène.

Les analyses ont été dupliquées après exclusion des cas diagnostiqués durant la première année de suivi, afin de vérifier l'absence de biais dans les réponses des sujets dont le cancer était survenu tôt après le questionnaire de début de suivi, et afin d'assurer une durée assez importante entre la mesure de l'exposition et la survenue de la pathologie cancéreuse. Des analyses par localisation de cancer ont été réalisées. Les principales associations ont également été testées sur les 2342 cancers non liés au tabac. Dans la strate des femmes ayant fumé, nous avons investigué une potentielle hétérogénéité de l'association bêta-carotène – risque de cancers entre les fumeuses actuelles et les ex-fumeuses, en utilisant un modèle de Cox qui testait l'interaction entre l'apport en bêta-carotène et le statut fumeuse actuelle / ex-fumeuse.

Pour les analyses "tous cancers liés au tabac" et les analyses par localisations de cancer, nous avons tenu compte des facteurs de confusion potentiels dans des modèles multivariés, ajustés sur l'apport énergétique total sans alcool (en tertiles : <1773, 1773–2218, et >2218 kcal/j), l'Indice de Masse Corporelle (variable continue en  $\text{kg/m}^2$ ), l'apport d'alcool (variable continue en g/j), et l'activité physique de loisirs (3 catégories : pas d'activité physique de loisirs, activité <43 mn/j, soit la médiane chez les femmes pratiquant une activité physique de loisirs, et activité  $\geq 43$  mn/j). De plus, toutes les analyses multivariées stratifiées sur le statut tabagique étaient ajustées sur le nombre de cigarettes par jour, le nombre d'années de tabagisme, et le nombre d'années depuis l'arrêt du tabac (variables continues), dans la strate

des fumeuses. Des ajustements supplémentaires sur les antécédents familiaux de cancer, l'utilisation de tests de dépistage de cancer, la prise d'autres nutriments sous forme de compléments, le niveau d'éducation, le nombre d'enfants, l'apport alimentaire en fibres, en folates, en vitamines C et E, en calcium et en rétinol, la consommation de viande rouge, de fruits et légumes et de matières grasses, et la prise d'un traitement hormonal substitutif à l'inclusion ont également été testés. Les codages et points de coupure de l'ensemble de ces covariables ont été choisis de manière à respecter l'hypothèse de log-linéarité.

Les tests étaient considérés comme statistiquement significatifs pour  $p < 0,05$ . Le logiciel SAS 8.2 a été utilisé pour les analyses.

### C. Résultats

La médiane de suivi était de 7,4 ans. Les caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion sont présentées dans le tableau 8, selon l'apport en bêta-carotène.

Tableau 8. Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion selon l'apport en bêta-carotène

	Apport en bêta-carotène*			
	1 (n = 19570)	2 (n = 19531)	3 (n = 19386)	4 (n = 1423)
Nombre de personnes-années	130469	131156	129660	9379
Age, années, moyenne (±SD)	53,6 (±6,5)	54,3 (±6,6)	55,1 (±6,7)	54,2 (±6,3)
Apport alimentaire quotidien moyen en bêta-carotène, µg; moyenne (±SD)	2285,6 (±568,3)	3731,8 (±389,6)	5929,9 (±1428,1)	4207,2 (±1829,0)
Ayant déjà fumé †, %	31,6	29,6	29,9	34,8
Fumeuses actuelles ‡, %	34,3	26,5	23,5	26,3
Nombre de paquets-années ‡, moyenne (±SD)	10,2 (±10,7)	9,0 (±9,4)	9,1 (±9,3)	9,4 (±9,7)
Nombre de cigarettes par jour ‡, moyenne (±SD)	10,7 (±7,8)	10,0 (±7,0)	10,3 (±7,4)	10,4 (±7,8)
Nombre d'années de tabagisme ‡, moyenne (±SD)	17,6 (±10,5)	16,7 (±10,1)	16,5 (±10,1)	16,9 (±9,7)
Nombre d'années depuis l'arrêt du tabac §, moyenne (±SD)	17,2 (±8,6)	17,6 (±8,7)	17,4 (±8,8)	17,4 (±8,3)
Activité physique de loisir, mn/j; moyenne (±SD)	39,8 (±82,5)	45,8 (±87,7)	47,5 (±91,2)	56,8 (±98,1)
Apport en alcool, g/j; moyenne (±SD)	12,2 (±15,2)	10,9 (±13,5)	10,0 (±13,0)	10,3 (±13,7)
Energie, kcal/j; moyenne (±SD)	1880,2 (±508,1)	2047,1 (±510,3)	2177,1 (±542,9)	2035,3 (±546,2)
Indice de Masse Corporelle, kg/m <sup>2</sup> , moyenne (±SD)	22,9 (±3,5)	23,2 (±4,0)	23,7 (±3,9)	22,4 (±3,1)
Nombre d'années d'études <12, %	11,6	10,7	11,3	7,5
Antécédents familiaux de cancers   , %	45,0	46,0	45,7	46,5

La population d'étude était composée de 59210 non-cas et 700 cas de cancers liés au tabac. Apport en bêta-carotène : 1 = 1<sup>er</sup> tertile d'apport alimentaire en bêta-carotène, 2 = 2<sup>ème</sup> tertile d'apport alimentaire en bêta-carotène, 3 = 3<sup>ème</sup> tertile d'apport alimentaire en bêta-carotène, 4 = supplémentation en bêta-carotène au moins 3 fois par semaine.

Les fumeuses occasionnelles ont été considérées comme non-fumeuses.

Chez les femmes ayant déjà fumé.

Chez les ex-fumeuses.

Pour les parents proches au 1<sup>er</sup> degré (c'est à dire : parents, enfants, frères et sœurs).

Le fait d'avoir déjà fumé était associé à un risque accru de cancers liés au tabac (RR multivarié = 1,44 ; IC 95% = (1,23 – 1,69) ; p<0,001) comparé au fait de n'avoir jamais fumé. Globalement, l'apport en bêta-carotène n'était pas statistiquement significativement associé au risque de cancers liés au tabac (RR multivariés = 0,91 (0,76 – 1,10) pour le 2<sup>ème</sup> tertile

alimentaire, 0,91 (0,76 – 1,10) pour le 3<sup>ème</sup> tertile alimentaire et 0,98 (0,60 – 1,61) pour la catégorie de consommation "élevée" de bêta-carotène, comparés au 1<sup>er</sup> tertile d'apport alimentaire).

Il existait cependant une interaction statistiquement significative entre le statut tabagique et l'apport en bêta-carotène considéré comme une variable en 4 classes ordonnées (p de tendance=0,017, modèle multivarié). De plus, les tests d'interaction avec le statut tabagique étaient statistiquement significatifs pour les deuxième et quatrième catégories d'apport en bêta-carotène (p=0,002 et p=0,005 respectivement) mais pas pour la troisième catégorie (p=0,11).

Les résultats des modèles stratifiés sur le statut tabagique sont présentés dans le tableau 9.

**Tableau 9. Risques relatifs (RR) non ajustés et multivariés, et intervalles de confiance à 95% (95% IC) de cancers liés au tabac selon l'apport en bêta-carotène, stratifiés sur le statut tabagique\***

Statut tabagique	Apport en bêta-carotène †				p tendance linéaire
	1	2	3	4	
Femmes n'ayant jamais fumé					
Nombre de personnes-années (nombre de cas)	89666 (163)	92853 (128)	91206 (147)	6121 (5)	
RR non ajustés (95% IC)	1,00 (référence)	0,73 (0,58 - 0,92)	0,81 (0,65 - 1,02)	0,43 (0,18 - 1,05)	0,03
RR multivariés (95% IC) ‡	1,00 (référence)	0,72 (0,57 - 0,92)	0,80 (0,64 - 1,01)	0,44 (0,18 - 1,07)	0,03
Femmes ayant déjà fumé §					
Nombre de personnes-années (nombre de cas)	40803 (71)	38303 (93)	38454 (81)	3258 (12)	
RR non ajustés (95% IC)	1,00 (référence)	1,35 (0,99 - 1,84)	1,14 (0,82 - 1,56)	2,05 (1,11 - 3,78)	0,16
RR multivariés (95% IC) ‡	1,00 (référence)	1,43 (1,05 - 1,96)	1,20 (0,86 - 1,67)	2,14 (1,16 - 3,97)	0,09

\* La population d'étude était composée de 59210 non-cas et 700 cas de cancers liés au tabac. Modèle de Cox avec l'âge en continu comme échelle de temps. Les p de significativité (tests bilatéraux) ont été calculés en utilisant la méthode du Maximum de Vraisemblance.

† Apport en bêta-carotène : 1 = 1<sup>er</sup> tertile d'apport alimentaire en bêta-carotène, 2 = 2<sup>ème</sup> tertile d'apport alimentaire en bêta-carotène, 3 = 3<sup>ème</sup> tertile d'apport alimentaire en bêta-carotène, 4 = supplémentation en bêta-carotène au moins 3 fois par semaine.

‡ Les modèles multivariés étaient ajustés sur l'apport énergétique total sans alcool (en tertiles : <1773, 1773–2218, et >2218 kcal/j), l'Indice de Masse Corporelle (variable continue en kg/m<sup>2</sup>), l'apport en alcool (variable continue en g/j), et l'activité physique de loisirs (3 catégories : pas d'activité physique de loisirs, activité <43 mn/j, soit la médiane chez les femmes pratiquant une activité physique de loisirs, et activité ≥43 mn/j). Dans la strate des fumeuses, les modèles multivariés étaient aussi ajustés sur le nombre de cigarettes par jour, le nombre d'années de tabagisme, et le nombre d'années depuis l'arrêt du tabac (variables continues).

§ Fumeuses actuelles ou ex-fumeuses



Chez les femmes n'ayant jamais fumé, le risque de cancer diminuait avec l'apport croissant en bêta-carotène. Les risques relatifs multivariés étaient respectivement de 0,72 (0,57 – 0,92), 0,80 (0,64 – 1,01), et 0,44 (0,18 – 1,07) pour les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> tertiles alimentaires et pour la catégorie de consommation "élevée" de bêta-carotène, comparés au 1<sup>er</sup> tertile d'apport alimentaire, (p de tendance=0,03). Chez les femmes ayant déjà fumé, les risques relatifs correspondants étaient de 1,43 (1,05 – 1,96), 1,20 (0,86 – 1,67), et 2,14 (1,16 – 3,97), (p de tendance=0,09). Dans cette population, nous avons estimé le risque absolu de cancer sur 10 ans; chez les non-fumeuses avec un apport en bêta-carotène faible et élevé il était respectivement de 181,8 et 81,7 cas pour 10 000 femmes, quand chez les fumeuses, il était respectivement de 174,0 cas et 368,3 cas pour 10 000 chez les faibles et fortes consommatrices de bêta-carotène.

Les analyses par grandes localisations de cancers fournissaient des résultats allant globalement dans le même sens que ceux obtenus sur l'ensemble des cancers liés au tabac (notamment pour les localisations avec le plus de cas, c'est à dire cancers digestifs, gynécologiques et thyroïdiens), bien qu'étant tous non statistiquement significatifs, certainement en raison d'effectifs insuffisants.

Les ajustements supplémentaires n'ont pas modifié les résultats des analyses, et les résultats étaient également similaires après exclusion des cas diagnostiqués la première année de suivi. Après ajustement sur la durée et la dose de tabac, nous n'avons pas mis en évidence d'hétérogénéité statistiquement significative pour l'association bêta-carotène – risque de cancers, entre les fumeuses actuelles et les ex-fumeuses. Nous n'avons pas observé d'interaction statistiquement significative entre bêta-carotène et tabac sur le risque de cancers non liés au tabac (sein et autres).

### 3. SYNOPSIS DE L'ARTICLE "TOBACCO USE AND ASSOCIATIONS OF BETA-CAROTENE AND VITAMIN INTAKES WITH COLORECTAL ADENOMA RISK" [206]

Cet article figure en Annexe 1.

Cette étude cas-témoin porte sur l'interaction entre le tabac et les apports en différents micronutriments. Même si nous nous intéressons plus spécifiquement au bêta-carotène, les résultats sont également présentés pour les autres nutriments (rétinol et vitamines C, D, E, B1, B6, B12, B9) car ils permettent d'illustrer l'apparente spécificité du mécanisme d'interaction avec le tabac pour le bêta-carotène.

Par ailleurs, seuls les apports alimentaires (et non les compléments) ont été pris en compte dans cette étude. Ces résultats s'intègrent cependant dans ce travail de thèse car ils permettent d'étayer le débat sur les doses de bêta-carotène (cf. Discussion). Précisons que la consommation de compléments n'a pas été investiguée dans cette étude car elle était peu courante au moment de l'enquête. La prévalence de consommation de compléments vitaminiques/minéraux n'était environ que de 10% de la population française tous nutriments confondus, ce qui correspondait donc à une très faible proportion de consommateurs pour chaque nutriment spécifique [25]. De ce fait, il est peu probable que la non prise en compte de la consommation de compléments dans cette étude ait fortement biaisé nos résultats, mis à part une réduction potentielle de la puissance de l'étude.

#### A. Contexte

Ce travail porte spécifiquement sur le risque d'adénomes colorectaux. De ce fait, ce synopsis est introduit par un état des connaissances concernant les liens entre bêta-carotène ou vitamines et adénomes colorectaux.

Un adénome préexistant est à la source de la majorité des cancers colorectaux. Le cancer colorectal, un des cancers les plus fréquents dans le monde occidental, est fortement influencé par des facteurs environnementaux, et particulièrement par l'alimentation. Les stratégies de prévention primaire ont principalement pour but de réduire le risque de récurrence d'adénomes. Toutefois, les études d'intervention sur la récurrence d'adénomes ont été largement décevantes, peut-être à cause de connaissances insuffisantes sur les facteurs de risque des adénomes.

Parmi les interventions possibles dans le domaine de l'alimentation, celles fondées sur les anti-oxydants et/ou les vitamines ont été privilégiées car elles sont plausibles d'un point de

vue biologique, et relativement faciles à mettre en œuvre. Il existe des preuves épidémiologiques limitées concernant un effet protecteur de l'acide ascorbique, de la vitamine E ou du bêta-carotène [207]. La plupart des études d'intervention basées sur le bêta-carotène et/ou la vitamine E ont fourni des résultats contradictoires [186, 208]. Ces études d'intervention n'ont pas mis en évidence d'effet protecteur du bêta-carotène sur la récurrence d'adénomes [186, 208], et une augmentation non statistiquement significative du risque dans le groupe supplémenté a même été observée [208]. Cependant, comme mentionné précédemment, une récente étude d'intervention a démontré qu'une supplémentation en bêta-carotène pouvait avoir un effet bénéfique sur la récurrence d'adénomes, mais uniquement chez les non-fumeurs qui ne buvaient pas d'alcool, alors que la supplémentation en bêta-carotène augmentait statistiquement significativement le risque de récurrence d'adénomes chez les fumeurs qui buvaient plus d'une boisson alcoolisée par jour, comparés aux sujets non-supplémentés [123], suggérant une forte interaction entre tabac et bêta-carotène. Concernant l'étude ATBC, il n'a pas été observé d'association entre la supplémentation en bêta-carotène et le risque d'adénomes colorectaux dans cette population de fumeurs [209]. Après ajustement sur la supplémentation en bêta-carotène, il n'a pas non plus été observé de lien entre le risque de cancer colorectal et le bêta-carotène sérique ni le bêta-carotène alimentaire [210]. Par contre, toujours dans l'étude ATBC, il a été mis en évidence une augmentation du risque de cancer colorectal durant le suivi après essai, pour le groupe supplémenté en bêta-carotène : RR=2.18 (1.25-3.82) [164]. De plus, comme précédemment énoncé, les effets délétères d'une supplémentation en bêta-carotène sur le cancer du poumon chez les fumeurs ont été démontrés [120-122]. Cette suggestion d'un effet modulateur du tabac n'est pas dénuée d'intérêt dans la mesure où ce facteur a été identifié comme étant associé au risque d'adénomes colorectaux dans notre étude cas-témoin [211], ainsi que dans la plupart des études sur les adénomes [212]. Il est généralement mis en évidence une relation dose-effet robuste avec le nombre de paquets année. Il a été suggéré que le tabac influencerait principalement les premières étapes de la séquence adénomes-carcinomes, agissant comme un initiateur [213].

Les vitamines antioxydantes pourraient avoir une influence sur la prévention du cancer colorectal, car il a été démontré un rôle du stress oxydatif pour ce cancer [214]. Des études d'observation ont constaté que l'apport [215] ou la concentration sérique [216] en vitamine C étaient inversement associés au risque d'adénomes colorectaux. Les résultats des études d'intervention ont été moins concluants [39], cependant aucune, à notre connaissance, n'a investigué l'effet de la vitamine C séparément.

La relation entre folates et adénomes ou cancers colorectaux a été largement étudiée, mettant en évidence un effet protecteur dans la plupart des études [217], attribué à leur rôle au niveau de la méthylation de l'ADN [218].

Une réduction du risque avec des apports élevés en vitamines B6 et B12 a été observée pour les adénomes colorectaux [218] et les cancers colorectaux [219], et a été attribué au fait que ces vitamines sont des cofacteurs du métabolisme des folates [219, 220].

Il a aussi été suggéré que l'apport en vitamine D était inversement associé au risque d'adénomes colorectaux [221]. Cependant, une récente revue de la littérature sur les cancers colorectaux a conclu que les analyses limitées à la vitamine D alimentaire tendaient à fournir des résultats peu concordants [222].

L'objectif de notre étude était d'investiguer si le tabac pouvait moduler l'effet des vitamines ou du bêta-carotène alimentaires sur le risque d'adénomes colorectaux.

## *B. Sujets et méthodes*

### **a. Cas et témoins**

Notre travail repose sur les données recueillies dans le cadre d'une étude cas-témoin, mise en place par le European Cancer Prevention Organization Colon Group dans le but d'investiguer des facteurs de risque environnementaux de tumeurs colorectales bénignes et malignes [211, 223, 224].

Les cas et les témoins étaient des résidents de la Côte d'Or, âgés de 30 à 79 ans, recrutés après coloscopie dans tous les services de gastro-entérologie publics et privés du département. Dans le groupe "adénomes", 214 hommes et 148 femmes porteurs d'au moins un polype adénomateux ont été inclus. Le site de l'adénome était enregistré. Il y avait au moins un adénome au niveau du rectum pour 103 cas et un au niveau du côlon pour 280 cas.

Des témoins n'ayant jamais eu de polypes adénomateux ou hyperplasiques (182 hommes et 245 femmes) ont été recrutés à partir des même unités d'endoscopie que les sujets des groupes "adénomes" en consultant toutes les listes d'endoscopies de manière hebdomadaire.

### **b. Données**

Le questionnaire d'histoire alimentaire [225] était un questionnaire détaillé portant sur l'alimentation de l'année passée, administré (2 heures d'entretien) par une diététicienne

spécialement formée. Toutes les données alimentaires ont été transformées en moyenne quotidienne d'apport en nutriments et alcool en utilisant une table de composition créée par compilation des tables de composition disponibles et ajout d'informations provenant des industriels [226]. Nous décrivons ici les apports en 8 vitamines et en bêta-carotène. Les sujets ont été classés en quatre catégories à partir des quartiles de la distribution des apports alimentaires dans le groupe témoin, séparément par sexe.

### **c. Analyse statistique**

Les analyses ont été réalisées en utilisant la régression logistique non-conditionnelle pour estimer les odds ratios (ORs), et comparaient les cas d'adénomes au groupe sans adénome, dans un modèle global, ainsi que dans des modèles stratifiés sur le statut tabagique (ayant déjà fumé versus n'ayant jamais fumé). Tous les modèles étaient ajustés sur l'âge, le sexe, l'apport énergétique, l'Indice de Masse Corporelle, et l'apport en alcool. Les modèles globaux étaient aussi ajustés sur le statut tabagique. Les ORs ont été calculés en utilisant la catégorie de plus faible consommation comme référence. L'existence d'une relation dose-effet a été testée en utilisant une variable ordinale à 4 modalités pour chaque nutriment étudié. L'interaction entre le statut tabagique et l'apport nutritionnel a été testée en introduisant un terme d'interaction incluant le statut tabagique en variable binaire et l'apport en nutriment en variable ordinale à 4 modalités (pour les quartiles). De même, l'interaction entre alcool (1<sup>er</sup> quartile versus apport plus élevé) et apport vitaminique a été testée.

Les tests étaient considérés comme statistiquement significatifs pour  $p < 0,05$ .

### **C. Résultats**

Le risque d'adénomes était inversement associé à l'augmentation d'apport en vitamines C, B6, et folates ( $p$  de tendance linéaire=0,03, 0,02 et 0,005 respectivement) ; il existait également une association inverse à la limite de la significativité statistique ( $p=0,05$ ) entre le risque d'adénomes et l'apport en vitamine D.

Lorsque les fumeurs et les sujets n'ayant jamais fumé étaient considérés séparément (Tableau 10), seule la vitamine B6 restait significativement inversement associée au risque d'adénomes chez les fumeurs et les non-fumeurs. Les folates demeuraient inversement associés avec le risque d'adénomes seulement chez les non-fumeurs. La vitamine B12 était significativement et inversement associée au risque d'adénomes colorectaux seulement chez

les fumeurs. Pour ces deux vitamines, l'interaction avec le statut tabagique n'était pas statistiquement significative. Les relations pour les vitamines C et D étaient similaires chez les fumeurs et les non-fumeurs, mais étaient non statistiquement significatives, probablement en raison d'une puissance statistique réduite dans les analyses stratifiées. La relation entre le bêta-carotène et le risque d'adénomes était opposée chez les fumeurs et les non-fumeurs (p d'interaction=0,04). Chez les non-fumeurs, le 4<sup>ème</sup> quartile d'apport était associé à une réduction de risque d'adénomes (OR = 0,5 ; 95%IC = 0,3-0,9 ; p de tendance=0,10), tandis qu'il était associé à une augmentation du risque non statistiquement significative chez les fumeurs (OR = 1,6 ; 95%IC = 0,8-3,2 ; p de tendance=0,19).

Nous n'avons pas mis en évidence d'interaction entre l'alcool et l'apport en vitamines ou bêta-carotène sur le risque d'adénomes colorectaux (tous les p d'interaction>0,10).

**Tableau 10. Apports en vitamines et en bêta-carotène et risque d'adénomes colorectaux chez les non-fumeurs et chez les fumeurs (ex-fumeurs ou actuels)<sup>1</sup>**

Nutriment	Non-fumeurs <sup>2</sup>		Fumeurs (ex ou actuels) <sup>3</sup>		p interaction <sup>4</sup>
	OR (IC95%)	p tendance	OR (IC95%)	p tendance	
	Quartile 4 vs.1	linéaire	Quartile 4 vs.1	linéaire	
Rétinol	1,3 (0,7–2,4)	0,24	1,0 (0,5–2,0)	0,55	0,24
β-carotène	0,5 (0,3–0,9)	0,10	1,6 (0,8–3,2)	0,19	0,04
Vitamine C	0,5 (0,3–1,0)	0,12	0,7 (0,3–1,3)	0,15	0,96
Vitamine D	0,6 (0,3–1,1)	0,10	0,6 (0,3–1,3)	0,16	0,78
Vitamine E	1,1 (0,6–2,1)	0,55	1,0 (0,5–2,1)	0,78	0,81
Thiamine	0,7 (0,3–1,6)	0,18	0,6 (0,2–1,6)	0,08	0,72
Vitamine B6	0,5 (0,2–1,0)	0,03	0,4 (0,2–1,0)	0,04	0,84
Vitamine B12	0,9 (0,5–1,8)	0,80	0,5 (0,3–1,0)	0,03	0,09
Folates	0,4 (0,2–0,9)	0,005	0,6 (0,3–1,2)	0,15	0,54

<sup>1</sup> Modèles ajustés sur l'âge, le sexe, l'IMC, et les apports en énergie et en alcool

<sup>2</sup> n = 156 cas et 269 témoins.

<sup>3</sup> n = 206 cas et 158 témoins.

<sup>4</sup> Test d'interaction entre l'apport en vitamines ou bêta-carotène et le statut tabagique.

Les résultats étaient du même ordre de grandeur tout au long du cadre colique, bien que plus nets pour le côlon que pour le rectum, principalement en raison d'une puissance statistique limitée, avec seulement 103 cas d'adénomes rectaux. Les associations inverses entre le risque

d'adénomes et les apports en vitamines C, B6 et D (à la limite de la significativité pour ce dernier nutriment) observées pour l'ensemble des adénomes colorectaux demeuraient pour les adénomes du côlon mais pas pour les adénomes du rectum. De plus, l'apport en thiamine était inversement associé au risque d'adénomes du côlon ( $p=0,03$ ).

L'interaction entre le bêta-carotène et le tabac était observée principalement pour les adénomes du côlon ( $p$  d'interaction= $0,03$ ). Les ORs étaient 2,1 (95%IC = 1,1-4,0), 2,0 (95%IC = 1,0-3,9) et 1,9 (95%IC = 0,9-4,1) pour les 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> quartiles d'apport, respectivement, chez les fumeurs (passés ou actuels). Chez les non-fumeurs, le 4<sup>ème</sup> quartile était associé à une réduction de risque d'adénomes du côlon (OR = 0,4 ; 95%IC = 0,2-0,9). Pour les adénomes rectaux, l'apport en bêta-carotène était associé à une tendance à la réduction de risque chez les non-fumeurs ( $p=0,10$ ), et il n'y avait pas d'association chez les fumeurs (passés ou actuels) ( $p$  d'interaction= $0,28$ ).

## IV. DISCUSSION - PERSPECTIVES

### **1. ASPECTS A CONFIRMER OU INVESTIGUER POUR L'ETUDE DE L'INTERACTION ENTRE BETA-CAROTENE ET TABAC**

#### **A. Doses de bêta-carotène**

En l'absence de données sur la dose de bêta-carotène consommé sous forme de compléments dans la cohorte E3N, nous avons regroupé toutes les femmes ayant déclaré prendre une supplémentation en bêta-carotène au moins trois fois par semaine dans une même catégorie que nous avons considérée comme la catégorie d'apport la plus élevée en bêta-carotène.

#### **a. Une seule variable pour l'exposition totale au bêta-carotène (aliments + compléments)**

Notre codage de l'apport total en bêta-carotène représentait un compromis entre plusieurs stratégies d'analyses de l'apport conjoint en micronutriments sous forme alimentaire et de compléments, qui sont débattues à l'heure actuelle [125, 227]. Pour Block, les analyses dans lesquelles les compléments sont considérés comme variable d'ajustement, ou celles dans lesquelles l'apport alimentaire et l'apport par les compléments sont considérés comme deux expositions séparées peuvent compromettre la mise en évidence d'une association entre l'apport total en nutriment et le risque de maladie [227]. Pour reprendre un de ses exemples, cela équivaudrait à considérer dans une étude tabac – cancer du poumon, que les cigarettes fumées à la maison et celles fumées sur le lieu de travail sont deux expositions séparées. Elle recommande donc d'utiliser une variable unique correspondant à l'apport total en nutriment (compléments et aliments). Patterson par contre [125], dans les études qui considèrent les apports par les aliments et par les compléments ajoutés dans une même variable d'exposition, redoute les effets des facteurs de confusion potentiels associés à la prise de compléments, que nous avons décrits précédemment. Elle suggère donc des analyses séparées pour les nutriments de source alimentaire et les compléments. Nous avons fait l'hypothèse que le bêta-carotène alimentaire et sous forme de compléments agissaient de manière similaire et nous avons donc utilisé une seule variable combinée pour les deux sources, ce qui est cohérent avec les recommandations de Block [227], mais tout en gardant les femmes supplémentées comme un groupe à part (catégorie 4 : "consommation élevée") et en ajustant le mieux possible sur les



facteurs liés à la prise de compléments que nous avons identifiés, comme recommandé par Patterson [125].

### **b. Faible risque de chevauchement entre les catégories d'apport alimentaire et la catégorie des femmes se supplémentant en bêta-carotène**

Le fait d'avoir considéré comme la catégorie d'apport la plus élevée en bêta-carotène celle des femmes qui se supplémentaient signifie que nous nous plaçons sous l'hypothèse que ces femmes avaient des apports totaux en bêta-carotène plus élevés que les autres.

Plusieurs éléments corroborent cette hypothèse. D'une part, l'apport moyen alimentaire en bêta-carotène dans notre étude était de 4,2 mg/j chez les femmes se supplémentant en bêta-carotène, soit statistiquement significativement plus élevé que chez les femmes ne prenant pas ces compléments ( $p < 0,001$ ). D'autre part, nous disposons de données externes sur les doses de bêta-carotène dans les compléments en France. Les doses moyennes de compléments contenant du bêta-carotène ont été estimées à 2,1 mg/j dans l'enquête ECCA précédemment présentée. L'apport moyen total en bêta-carotène peut donc être estimé à environ 6,3 mg/j chez les consommatrices de compléments, ce qui est plus élevé que le 90<sup>ème</sup> percentile d'apport alimentaire chez les non-consommatrices (qui est de 6,2 mg/j).

Par ailleurs, afin d'affiner cette estimation du dosage en bêta-carotène des compléments, nous avons recherché ce dosage pour plus d'une quinzaine de compléments présents sur le marché (été 2005), en pharmacie/parapharmacie, grande surface ou sur Internet (marques Juvamine<sup>®</sup>, Oenobiol<sup>®</sup>, Héliosélen<sup>®</sup>, Bioptimum<sup>®</sup>, Doriance<sup>®</sup>, Bergasol<sup>®</sup>, Vitarmony<sup>®</sup>, etc.). Le plus souvent, les doses indiquées correspondaient à 2,4 ou 4,8 mg/j de bêta-carotène. Les inclusions pour notre étude ayant eu lieu globalement entre 1994 et 1996, le marché des compléments n'était peut-être pas tout à fait identique au marché actuel. Cependant, la DGCCRF<sup>7</sup> nous a indiqué que la réglementation concernant les doses de bêta-carotène dans les compléments n'avait pas changée depuis 1990. Cette réglementation précise que pour la vitamine A totale, en France, le dosage ne doit pas dépasser 1 Apport Journalier Recommandé (AJR), soit 800 µg ER/j. Si l'on convertit entièrement cette limite en bêta-carotène (en considérant 1 µg ER = 0,006 mg de bêta-carotène), cela revient à une dose maximale de bêta-carotène autorisée dans les compléments de 4,8 mg/j.

Cette réglementation ne concerne que les compléments alimentaires au sens réglementaire du terme (sans AMM). Etant donnée la manière dont la question sur les compléments était

---

<sup>7</sup> Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence, et de la Répression des Fraudes

formulée et étant donné que les sujets ne distinguent pas a priori les produits avec ou sans AMM, on peut éventuellement penser que des médicaments contenant du bêta-carotène ont pu aussi être déclarés ici. D'après le VIDAL [228], il existe seulement deux références de médicaments contenant ce nutriment. Celles-ci sont fortement dosées en bêta-carotène : 18mg/j pour le Bétasélen<sup>®</sup> et 15 à 30 mg/j selon la posologie suivie pour le Difrarel<sup>®</sup>. Enfin, il a été suggéré que la biodisponibilité du bêta-carotène était plus élevée dans les compléments que dans les aliments [229].

Du fait de l'ensemble de ces informations, le chevauchement entre notre 3<sup>ème</sup> et notre 4<sup>ème</sup> catégorie d'apport en bêta-carotène est vraisemblablement faible. D'ailleurs, les résultats pour la catégorie d'apport élevé en bêta-carotène (consommatrices de compléments) allaient toujours dans la même direction mais plus accentués que ceux pour les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> tertiles d'apport alimentaire. Ce résultat est en faveur d'un mécanisme global mettant en jeu l'apport total en bêta-carotène à la fois par les compléments et par l'alimentation. Cependant, nous avons aussi vérifié que l'interaction entre bêta-carotène et tabac sur le risque de cancers liés au tabac restait statistiquement significative lorsque nous comparions simplement consommatrices de compléments versus non-consommatrices, quel que soit leur apport alimentaire.

### **c. Doses de bêta-carotène vraisemblablement nutritionnelles**

Ces indications externes de dosage des compléments suggèrent également que notre définition d'apport "élevé" en bêta-carotène était globalement vraisemblablement plus faible que dans les études d'intervention, dans lesquelles les participants prenaient des doses pharmacologiques de compléments d'environ 20 mg/j. En effet, il existe seulement deux produits (les 2 médicaments avec AMM cités précédemment) fortement dosés en bêta-carotène, les autres n'étant pas supposés dépasser 4,8 mg/j comme nous l'avons vu, dose qui est nutritionnelle et non pharmacologique.

Jusqu'à maintenant, il était considéré que seules de telles doses pharmacologiques de bêta-carotène étaient délétères en association avec le tabac [230-232]. Etant donné que nos résultats sont cohérents avec une récente étude cas-témoin sur le cancer colorectal, suggérant une interaction entre tabac et apport alimentaire en bêta-carotène [166], une interaction entre tabac et bêta-carotène pourrait aussi exister à des niveaux modérés d'apports en bêta-carotène, et pas seulement à des doses pharmacologiques. Cette hypothèse est corroborée par les

résultats que nous avons obtenus dans notre étude cas-témoin [206], laquelle à notre connaissance, était la première à suggérer que le statut tabagique (ayant déjà fumé / n'ayant jamais fumé) pouvait moduler l'effet du bêta-carotène alimentaire (et pas uniquement sous forme de compléments) sur le risque d'adénomes colorectaux.

Dans un objectif de santé publique, il sera utile dans les études futures de mesurer précisément les doses de bêta-carotène ingérées sous forme de compléments ; ceci permettra de disposer d'une estimation de la dose totale (aliments + compléments), et de rechercher s'il existe un seuil précis à partir duquel le bêta-carotène devient potentiellement délétère en interaction avec le tabac.

#### **d. Conséquences en termes de recommandations**

Il semble prudent de déconseiller aux personnes ayant déjà fumé régulièrement de consommer des compléments alimentaires à base de bêta-carotène. Pour ce qui est des aliments, bien qu'il se puisse que le bêta-carotène agisse comme un co-carcinogène [233], il n'y a pas d'argument pour dire que les fumeurs devraient éviter de consommer des fruits et légumes variés, dans le cadre d'une alimentation diversifiée, dans lesquels d'autres composants comme les vitamines C et E pourraient contrecarrer la potentielle interaction délétère entre bêta-carotène et tabac [234]. Notons cependant que des doses de 20 mg de bêta-carotène, donc correspondant dans l'absolu aux doses pharmacologiques des études d'intervention, peuvent être atteintes en moyenne par la consommation alimentaire d'environ 315g de carottes crues par jour (soit 2 ou 3 carottes). Toutefois, comme nous l'avons souligné précédemment, il a été suggéré une plus grande biodisponibilité du bêta-carotène dans les compléments que dans les aliments [229]. De ce fait, on peut penser que 20 mg de bêta-carotène ingérés sous forme d'aliment seraient moins "délétères" que 20 mg de bêta-carotène ingérés sous forme de compléments. Cet aspect reste à investiguer dans de futures études. Il semblerait cependant prudent de recommander aux personnes ayant déjà fumé régulièrement d'éviter les très fortes consommations quotidiennes d'aliments particulièrement riches en bêta-carotène comme par exemple le jus de carottes, mais de consommer plutôt ces aliments en quantité raisonnable, dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée.

### *B. Doses de tabac*

Les résultats des études d'intervention CARET et ATBC concernaient les gros fumeurs. Notamment, l'effet délétère du bêta-carotène dans l'étude ATBC portait sur des personnes fumant au moins 20 cigarettes par jour. Or globalement dans notre étude portant sur la cohorte E3N, les doses de tabac étaient nettement moins élevées. En effet, chez les femmes ayant déjà fumé, la moyenne du nombre de paquets-années était de 9,4. Par ailleurs, le 75<sup>ème</sup> percentile correspondait à 15 cigarettes par jour, et le 90<sup>ème</sup> percentile atteignait 20 cigarettes par jour.

Nous avons tenté de vérifier grossièrement si l'association observée entre le bêta-carotène et le risque de cancers liés au tabac était plus forte chez les sujets ayant des doses plus élevées de tabac. Chez les femmes ayant déjà fumé, le RR multivarié associé à un apport en bêta-carotène élevé versus faible était de 2,02 (95%IC = 0,70-5,87) chez celles qui fumaient 7,5 paquets-années ou moins (médiane), et de 2,21 (95%IC = 1,04-4,70) chez celles qui en fumaient plus de 7,5. Cependant, ces analyses qualitatives sont peu robustes du fait des effectifs relativement faibles. En effet, il n'était pas possible de stratifier finement nos analyses sur la dose de tabac en nombre de paquets-années dans le groupe des fumeuses, par manque de puissance. Nous n'avons donc pas pu investiguer en détail à partir de quelle dose de tabac cette interaction avec le bêta-carotène pouvait survenir. Il s'agit là d'une piste de recherche à développer dans de futurs travaux.

### *C. Durée, temporalité*

La temporalité de la consommation de tabac est également un paramètre fondamental dont l'étude reste à approfondir. Dans notre étude, pour des raisons de puissance, nous avons été contraints de grouper dans une même catégorie les femmes ayant déjà fumé régulièrement, qu'elles aient ou non arrêté au moment de l'étude. En effet, nous ne disposions pas d'un nombre de cas assez important par catégorie de consommation de bêta-carotène, et notamment pour les consommatrices de compléments, pour séparer ex-fumeuses et fumeuses actuelles. Il y avait en particulier relativement peu de fumeuses actuelles : 35 cas pour le 1<sup>er</sup> tertile alimentaire de bêta-carotène, 30 cas pour le 2<sup>ème</sup> tertile, 22 cas pour le 3<sup>ème</sup> tertile, et 2 cas seulement pour le groupe des femmes qui se supplémentaient en bêta-carotène.

Dans l'étude CARET, l'effet délétère du bêta-carotène sur le cancer du poumon n'a été observé que pour les gros fumeurs au moment de la randomisation du traitement ; pour les ex-fumeuses, les résultats étaient non statistiquement significatifs [122]. Dans notre étude sur la

cohorte E3N, nous n'avons pas mis en évidence d'hétérogénéité statistiquement significative pour l'association bêta-carotène – risque de cancers, entre les fumeuses actuelles et les ex-fumeuses. Qualitativement, les résultats semblaient même plus nets chez les ex-fumeuses que chez les fumeuses actuelles, mais les faibles effectifs dont nous disposions chez les fumeuses actuelles limitaient fortement ces analyses stratifiées. Comme le suggèrent Mayne et Lippman dans leur éditorial introduisant notre article [235], il serait pertinent de réaliser, sur de larges échantillons, des analyses détaillées de l'interaction entre tabac et bêta-carotène en séparant les fumeurs actuels des ex-fumeurs.

Les données disponibles pour les femmes de la cohorte E3N ne nous permettaient pas de connaître précisément la durée et la temporalité des consommations de compléments en bêta-carotène. En effet, la question posée "Prenez-vous actuellement au moins trois fois par semaine une supplémentation en : bêta-carotène... ?" se focalisait sur la consommation de compléments à l'inclusion. Or d'un point de vue étiologique, on peut penser qu'il aurait été pertinent de connaître également la consommation de compléments alimentaires en bêta-carotène sur plusieurs années précédant l'inclusion. Cette dernière donnée, relativement complexe à appréhender, a peu été utilisée dans les études étiologiques d'observation jusqu'à présent, qui ont souvent considéré la consommation de compléments à l'inclusion comme variable d'exposition. On peut penser que cette limite introduit en quelque sorte un biais de classement non différentiel. Toutefois, le fait d'observer des résultats plausibles (par rapport à nos hypothèses et aux études épidémiologiques et expérimentales précédentes) statistiquement significatifs, malgré ce biais potentiel qui tendrait principalement à diminuer la puissance de nos analyses (en ramenant le RR vers 1), est un argument en faveur de la robustesse de nos résultats, et laisse à penser que l'on observerait des résultats encore plus accentués avec des données d'exposition plus fines.

Il sera utile dans les recherches futures d'affiner la mesure de la consommation de compléments en prenant en compte cette consommation sur les 10 années précédant le début de l'étude par exemple.

Enfin, ces aspects de durée – temporalité des consommations de bêta-carotène et de tabac sont également à étudier conjointement par des analyses plus fines, qui permettront de déterminer dans quelle mesure les expositions au tabac et au bêta-carotène doivent être simultanées, ou peuvent être disjointes dans le temps comme tendraient à le suggérer nos résultats. Quelques éléments de réflexion par rapport à cette question sont mentionnés dans le paragraphe suivant.

#### D. Mécanismes sous jacents à l'interaction entre bêta-carotène et tabac

Plusieurs études se sont penchées sur les mécanismes d'action conjointe entre le bêta-carotène et le tabac [232, 234, 236-249]. Ces mécanismes ne sont pas encore totalement élucidés, cependant, plusieurs hypothèses ont été dégagées, les principales étant présentées ici.

Dans une étude de supplémentation, un apport élevé en bêta-carotène était associé à une diminution des adduits d'ADN chez les non-fumeurs, mais à une augmentation de ces adduits chez les fumeurs [236]. Les mécanismes suggérés pour cet effet sont complexes et débattus [237]. Dans les modèles *in vitro*, le bêta-carotène jouait tantôt un rôle anti-oxydant ou pro-oxydant, selon le potentiel redox de l'environnement biologique dans lequel il se trouvait [234].

Bien que l'on ait observé pour le bêta-carotène un effet pro-apoptotique et inhibiteur de la croissance sur des cellules malignes du côlon, potentiellement via un effet inhibiteur sur la cyclooxygénase-2 [238], il semblerait que le bêta-carotène augmente les dommages liés à l'oxydation de l'ADN et modifie les voies métaboliques de prolifération cellulaire et apoptose liées à p53, lorsque les cellules sont exposées à un condensé de fumée de tabac [239].

Le modèle animal de choix pour étudier l'effet néfaste du bêta-carotène en présence de tabac est le furet. Il a notamment été mis en évidence une augmentation du catabolisme de l'acide rétinoïque via l'induction d'enzymes du cytochrome P450 au niveau des poumons chez des furets exposés à de la fumée de tabac et à une supplémentation en bêta-carotène à doses pharmacologiques [245].

D'autres travaux ont montré que le bêta-carotène augmentait l'activité de certaines enzymes impliquées dans la transformation de molécules pro-carcinogènes du tabac en carcinogènes.

Ces mécanismes ont surtout été mis en évidence pour une exposition simultanée au bêta-carotène et au tabac. Il n'est cependant pas exclu a priori qu'ils soient valables également en cas d'exposition au bêta-carotène différée par rapport à une exposition initiale au tabac. De plus, on peut émettre une hypothèse selon laquelle le tabac générerait des lésions cellulaires qui resteraient "dormantes" jusqu'à la survenue d'un autre événement, l'exposition au bêta-carotène. Sachant que notre population de fumeuses dans l'étude E3N présentait une forte proportion d'ex-fumeuses, les résultats que nous observons tendraient à étayer ce type d'hypothèse.

Par ailleurs, il serait également utile de s'intéresser aux mécanismes de conversion du bêta-carotène en rétinol, via une première étape de transformation en rétinol. La conversion du bêta-carotène en rétinol est contrôlée par divers composants alimentaires incluant le rétinol [250], par le biais de la beta,beta-carotene 15,15'-monooxygenase. Dans notre population, la moyenne d'apport en rétinol était d'environ 1,2 mg par jour, soit nettement au dessus des ANC pour la vitamine A totale chez les femmes adultes (0,6 mg par jour). De ce fait, on peut penser que la conversion du bêta-carotène en rétinol était limitée, ayant pour conséquence une plus grande disponibilité du bêta-carotène en tant que tel. Les effets du bêta-carotène suggérés par notre étude (délétère ou protecteur) sont peut-être d'autant plus forts que la disponibilité du bêta-carotène est grande pour cause de non conversion en rétinol. Dans l'étude CARET [122], le risque relatif de cancer du poumon associé au groupe supplémenté était supérieur à celui observé dans l'étude ATBC [120, 121]. Ce résultat est peut-être dû à la dose supérieure de bêta-carotène dans l'étude CARET par rapport à celle de l'étude ATBC (30mg/j versus 20mg/j), mais il est peut-être dû également au fait que les sujets recevaient simultanément une supplémentation en rétinol dans l'étude CARET, alors que ce n'était pas le cas dans l'étude ATBC.

Concernant le cas particulier des adénomes colorectaux, nous avons observé un effet plus marqué du bêta-carotène sur les adénomes du côlon que sur les adénomes du rectum [206]. Une petite étude biologique a observé que les concentrations en bêta-carotène décroissaient dans la muqueuse normale de droite à gauche du côlon, suggérant donc un effet différentiel du bêta-carotène le long du côlon, mais aucune mesure n'était faite pour le rectum [251]. Dans la même étude, les concentrations en bêta-carotène étaient plus faibles dans les adénomes que dans la muqueuse adjacente ou normale. Le métabolisme du bêta-carotène pourrait donc différer entre les tissus adénomateux et les tissus normaux, ce qui est cohérent avec les résultats indiquant un effet du bêta-carotène sur le risque d'adénome.

### *E. Analyses par localisation de cancers*

Les analyses par localisation de cancers dans notre étude sur la cohorte E3N étaient globalement cohérentes, ce qui suggère que l'interaction que nous avons observée entre bêta-carotène et tabac relèverait d'un mécanisme général. Ces analyses étaient toutefois limitées par des problèmes d'effectifs, et il serait donc pertinent de confirmer ce résultat préliminaire

sur de larges populations permettant de réaliser des analyses détaillées par localisation de cancers.

#### *F. Interaction entre bêta-carotène et alcool ou acides gras*

Comme il se pourrait que l'alcool accentue l'effet délétère du bêta-carotène chez les fumeurs [121, 123], nous avons ajusté nos analyses sur la consommation d'alcool. Cependant, nous n'avons pas pu tester une interaction avec une forte consommation d'alcool car dans notre population, les consommations d'alcool étaient globalement faibles à modérées.

Par ailleurs, une interaction entre bêta-carotène et acides gras poly-insaturés à longue chaîne (susceptibles d'être peroxydés) a également été suggérée [166].

Toutefois, la puissance de notre étude ne nous permettait pas de stratifier nos données sur un paramètre supplémentaire comme la consommation d'alcool ou l'apport en acides gras. Ces interactions potentielles devront faire l'objet d'études futures. Notamment, les associations entre le risque de cancers liés au tabac, l'apport en bêta-carotène, et la consommation d'alcool devraient être investiguées dans d'autres populations, notamment chez les hommes, chez lesquels l'association entre le tabac et l'alcool est plus courante que chez les femmes.

#### *G. Analyses chez les hommes et étude de l'influence du sexe*

Le suivi sur le long terme des sujets de l'étude CARET suggère que l'association entre l'apport en bêta-carotène et le risque de cancers liés au tabac pourrait être plus forte chez les femmes que chez les hommes [252]. Il serait pertinent de vérifier cette hypothèse en testant une interaction entre le sexe et l'action conjointe bêta-carotène/tabac observée.

D'un point de vue santé publique, cette susceptibilité potentiellement supérieure, couplée à une plus forte consommation de compléments alimentaires chez les femmes [20, 21, 26, 142, 143, 149], pourrait représenter un problème non négligeable dans un contexte d'augmentation du tabagisme féminin.

De nombreuses pistes de recherche restent donc à explorer dans de futurs travaux, afin d'affiner l'étude de l'interaction entre tabac et apport en bêta-carotène alimentaire et sous forme de compléments, et plus généralement, afin de mieux appréhender les liens entre consommation de compléments vitaminiques/minéraux et risque de pathologies chroniques.



## **2. NOUVEAUX OUTILS MIS EN PLACE ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE**

### **A. Questionnaire E3N Q8 sur la consommation de compléments alimentaires**

Afin de poursuivre les investigations sur l'impact des compléments alimentaires dans la cohorte E3N, et notamment sur l'incidence des cancers, nous avons élaboré un nouveau questionnaire concernant ces produits. En effet, les informations disponibles jusqu'à présent, bien que déjà fort instructives, étaient relativement succinctes (prise de tel ou tel nutriment sous forme de complément au moins 3 fois par semaine).

Le questionnaire que nous avons conçu est présenté dans la figure 12. Pour des raisons de coût et pour éviter une lassitude des participantes étant donné la lourdeur du reste du questionnaire Q8, nous étions limités à deux pages de questions concernant les compléments alimentaires.

Ce questionnaire porte non seulement sur les compléments alimentaires vitaminiques et minéraux tels que définis au début de ce travail de thèse (donc incluant les médicaments contenant des vitamines/minéraux), mais aussi sur les autres types de compléments alimentaires (acides gras, plantes, autres produits naturels, etc.).

Figure 12. Questionnaire Compléments alimentaires Q8 E3N

F. MEDICAMENTS, COMPLEMENTS ALIMENTAIRES ...

**F1. Compléments alimentaires (tous, y compris les médicaments apportant des vitamines ou minéraux)**

- Les compléments alimentaires (encore appelés suppléments) sont des vitamines, des minéraux, des extraits ou concentrés de plantes, des acides aminés, des protéines, des acides gras essentiels (oméga 3 par exemple), ou tout autre type de complément à l'alimentation, consommé sous forme de pilule, comprimé, gélule, sachet de poudre, sirop, etc.
- Il peut s'agir ou non de médicaments; prescrits ou non par un médecin; remboursés ou non.
- Attention : les aliments enrichis (exemples : céréales, substituts de repas sous forme de crèmes dessert, jus de fruits, etc.), ne sont pas des compléments alimentaires.
- Ne déclarez pas vos consommations de compléments alimentaires en phyto-estrogènes et phytoprogestatifs dans ce tableau, car la question suivante concerne spécifiquement ces produits.
- Merci de nous aider en consultant le plus possible les notices et les emballages des produits pour répondre au questionnaire.

**Pour chacun des compléments QUE VOUS CONSOMMEZ ACTUELLEMENT OU QUE VOUS AVEZ CONSOMMÉS À UNE OU PLUSIEURS PÉRIODES AU COURS DES 10 DERNIÈRES ANNÉES, indiquez :**

	Complément 1	Complément 2	Complément 3
Nom (le plus précis possible*)	.....	.....	.....
Marque	.....	.....	.....
Nombre d'années avec au moins 1 prise (années civiles, dont année en cours le cas échéant)	.....	.....	.....
Nombre de jours par année de prise (en moyenne)	.....	.....	.....
Nombre d'unités par jour de prise (comprimé, sachet, cuillère à café, ampoule)	.....	.....	.....
Forme des unités**	.....	.....	.....
Si vous prenez ce produit actuellement, indiquez le nombre de jours par semaine	.....	.....	.....
Année de 1 <sup>re</sup> utilisation	.....	.....	.....

**Merci de cocher le mieux possible les constituants présents dans chaque complément :**

(il existe une grande diversité de produits et leur composition n'est pas toujours répertoriée)

Calcium			
Sélénium			
Zinc			
Fer			
Magnésium			
Fluor			
Autres minéraux-oligoéléments (Potassium, cuivre, iode, phosphore, manganèse...)			
Vitamine B1 (thiamine)			
Vitamine B2 (riboflavine)			
Vitamine B3 (vitamine PP, niacine)			
Vitamine B5 (acide pantothénique)			
Vitamine B6			
Vitamine B8 (biotine)			
Folates (acide folique, vitamine B9)			
Vitamine B12 (cobalamines)			
Vitamine C (acide ascorbique)			
Vitamine D			
Vitamine E			
Vitamine A			
Béta-carotène			
Rétinol			
Autres vitamines			
Acides gras Oméga 3			
Autres : plantes, acides aminés, etc.			

\* Indiquez notamment les vitamines ou minéraux présents et les dosages, lorsque ceux-ci font partie du nom du complément :

Exemple 1. Nom : Vitamine C 500mg ; Marque : UPSA. / Exemple 2. Nom : Complexe Fer à la spiruline 120; Marque : SuperDiet.

\*\* Forme des unités = comprimés, gélules, sachets, cuillères à café, cuillères à soupe, pulvérisations, ampoules...

➢ N'oubliez pas les médicaments antiacides type Rennie ou anti-ostéoporose, qui sont riches en calcium, ni les médicaments antiacides type Maalox, qui sont riches en magnésium.



Les cases à cocher par nutriment doivent permettre de faciliter l'identification du produit dans les cas où les données sur le nom et/ou la marque sont insuffisantes. Elles devraient théoriquement être également utilisables en elles-mêmes, sans passer par les noms et marques des produits, pour une première analyse qualitative des nutriments consommés (sans indication de dosage). Il est cependant évident que le risque d'erreur est plus important que lorsqu'on vérifie la composition des produits à partir des noms/marques déclarés.

Ce questionnaire a été inclus dans le questionnaire Q8 (comportant de nombreuses autres questions, tant sur l'état de santé, que sur le tabagisme, l'alimentation, etc.), qui a été envoyé aux femmes de la cohorte par courrier en juillet 2005.

Les noms des compléments alimentaires déclarés sont saisis en clair dans un premier temps par la société prestataire en charge de la saisie.

Nous avons fourni une liste déroulante des marques des compléments alimentaires à la société en charge de la saisie. Pour cela, nous avons cherché à établir une liste la plus exhaustive possible des marques des produits disponibles sur le marché. Nous avons utilisé le VIDAL [228], et nous avons également acquis les données du panel Nielsen, qui nous a fourni la liste des marques des compléments disponibles sur le marché en 2005 et sur les 3 années précédentes, en pharmacie, parapharmacie, hyper et super marchés. Malgré la relativement bonne couverture des produits disponibles que nous avons ainsi obtenue, il est évident que certains compléments n'auront pas pu être pris en compte, notamment ceux vendus uniquement dans les autres circuits de distribution type magasins diététiques, vente par correspondance, etc. (nettement moins importants quantitativement), ainsi que les produits consommés ayant disparu du marché avant les 3 dernières années. Ces marques sont codifiées "autres" par la société en charge de la saisie, et les dossiers devront être repris manuellement ultérieurement. Les autres variables du questionnaire ne présentaient pas de problème particulier du point de vue du cahier des charges de saisie.

Ce travail va déboucher sur une étape importante de nettoyage des données, notamment :

- 1) codification des noms des compléments
- 2) investigation des marques ayant été codifiées "autres"
- 3) élimination des produits déclarés par erreur dans cette partie du questionnaire mais qui ne sont en fait pas des compléments mais des médicaments (exemple : un antidépresseur type

Prozac®) ou des aliments enrichis (exemple : céréales de petit déjeuner enrichies en 8 vitamines et fer)

4) nettoyage classique des données afin d'éliminer les incohérences.

De plus il sera nécessaire de relier chaque complément identifié par son nom et sa marque avec la base de composition qui aura été mise en place à l'AFSSA dans le cadre de l'enquête INCA2. Les produits déclarés dans E3N mais ne figurant pas dans la base INCA2 devront faire l'objet d'une recherche spécifique, de manière à incrémenter la base de composition des compléments alimentaires.

Ces données pourront être utilisées pour de futures analyses prospectives prenant pour point de départ ce nouveau questionnaire.

### *B. Exemples d'application du questionnaire E3N Q8 en termes d'épidémiologie étiologique des compléments alimentaires*

Le questionnaire Q8 permettra par exemple d'étudier l'effet des compléments de bêta-carotène sur le risque de cancers de la peau, mélanomes malins et carcinomes baso et spino-cellulaires, en fonction des facteurs de risque de ces cancers, notamment photo-sensibilité et exposition au soleil. Les résultats préliminaires d'une étude réalisée sur de petits effectifs (communication personnelle de l'auteur) laissent supposer un lien potentiel entre la prise de compléments contenant du bêta-carotène et un risque accru de cancers de la peau, aussi bien mélanomes malins que baso-cellulaires. Ce thème est d'autant plus d'actualité que le marché actuel propose un grand nombre de compléments de bêta-carotène en préparation à l'exposition au soleil, en particulier chez les sujets à peau sensible au soleil.

Ce questionnaire, couplé à des mailing spécifiques concernant les polypes adénomateux, permettra également d'investiguer l'interaction entre bêta-carotène et tabac spécifiquement sur le risque d'adénomes colorectaux dans la cohorte E3N.

Les résultats du questionnaire Q8 pourront également servir de base à d'autres travaux sur le rôle bénéfique ou non des compléments alimentaires vis-à-vis des grandes pathologies chroniques. Toujours concernant la problématique liée à l'interaction entre tabac et bêta-carotène, il serait notamment pertinent d'investiguer si le bêta-carotène a un effet différent

selon le statut tabagique sur le risque cardio-vasculaire et la mortalité totale, comme semblent le suggérer les résultats des études d'intervention CARET et ATBC [120-122]. En effet, par exemple, dans l'étude CARET, l'augmentation de la mortalité dans le groupe supplémenté reste statistiquement significative à long terme chez les femmes. D'autres nutriments et pathologies pourront également être étudiés grâce à ce nouveau questionnaire. Par exemple, les compléments de calcium prescrits au moment de la ménopause en prévention de l'ostéoporose jouent-ils un rôle bénéfique dans la prévention de certains cancers comme le cancer colorectal, ou de maladies cardio-vasculaires ?

### C. Etude de l'interaction entre bêta-carotène et tabac dans la cohorte EPIC

La cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) est constituée de 500000 hommes et femmes dans 10 pays (étude multi-centrique) et est coordonnée par le Professeur Elio Riboli (International Agency for Research on Cancer IARC, Lyon / Imperial College, Londres). Elle inclut notamment l'étude de l'alimentation selon un protocole commun qui a été validé et calibré. L'étude E3N (pour les sujets ayant répondu au questionnaire alimentaire) correspond à la partie française de la cohorte EPIC.

L'étude EPIC doit permettre d'investiguer plusieurs des points précédemment mentionnés comme pistes de futures recherches pour l'étude de l'interaction entre tabac et bêta-carotène. Nous utiliserons l'ensemble de la cohorte EPIC, qui outre un nombre élevé de cas par localisation, permet d'étudier les hommes, et nous avons donc déposé un projet de recherches auprès du Steering Committee d'EPIC. Nous rechercherons plus spécifiquement un effet sexe dans l'interaction entre bêta-carotène et tabac, suspecté sur certains travaux, et affinerons l'étude de l'exposition au tabac et au bêta-carotène (dose, durée, temporalité, etc.) en disposant d'un nombre de cas plus important. L'étude de cette interaction portera sur l'ensemble des cancers liés au tabac, avec des analyses spécifiques par type de cancer, afin de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse d'un mécanisme unique. Enfin, nous réaliserons également une étude de l'interaction potentielle entre prise de bêta-carotène et alcool, difficile à réaliser sur E3N en raison d'une exposition faible à l'alcool.

## **CONCLUSION GENERALE**

## I. SYNTHÈSE ET INTERPRÉTATION DES RESULTATS PRINCIPAUX

Ce travail de thèse a permis d'aborder la question de la place des compléments alimentaires en santé publique sous deux angles d'approche : celui de la surveillance en épidémiologie nutritionnelle, se basant sur les notions d'apports recommandés et de limites de sécurité, et celui de l'épidémiologie étiologique, apportant des éléments nécessaires à la fixation des valeurs de référence utilisées dans le domaine de la surveillance.

Sur l'échantillon de consommateurs réguliers de compléments alimentaires vitaminiques/minéraux de l'étude ECCA, la prévalence d'inadéquation diminuait avec l'inclusion de l'apport moyen annuel par les compléments (comparé à l'apport alimentaire uniquement) de 68,0 à 54,8% pour le magnésium, de 55,9 à 40,7% pour la vitamine C, de 53,4 à 43,9% pour l'acide folique, de 37,5 à 27,5% pour le fer, et de 40,1 à 29,7% pour l'acide pantothénique. Peu de sujets dépassaient les limites de sécurité lorsque l'apport moyen annuel par les compléments était considéré. Lorsque la consommation de compléments était considérée pendant la semaine d'étude seulement, sans modulation par le nombre de jours de prise sur l'année ('hypothèse maximale'), la proportion de sujets dépassant les limites de sécurité était plus élevée (avec un maximum de 9,6% pour le magnésium). La consommation de compléments apportait donc un bénéfice nutritionnel pour plusieurs nutriments, et n'était pas associée à un apport excessif dans cette étude, mais pouvait devenir potentiellement dangereuse en cas d'augmentation de la fréquence annuelle de consommation.

L'étude INCA2 a été mise en place et doit se poursuivre jusqu'en novembre 2006. Parallèlement au recueil des données INCA2, une base de composition des compléments alimentaires est en cours d'élaboration. L'analyse de cette étude permettra d'obtenir une évaluation détaillée de la consommation de compléments alimentaires sur un échantillon représentatif de la population vivant en France. En termes de surveillance épidémiologique, il sera notamment possible, au niveau national, d'évaluer les bénéfices (réduction de l'inadéquation d'apport en micronutriments) et les risques (augmentation des dépassements des limites de sécurité) associés à la prise de compléments alimentaires vitaminiques/minéraux.

Plusieurs facteurs étaient statistiquement significativement liés à la prise de compléments dans la cohorte E3N. Comparées aux non-consommatrices, les consommatrices de



compléments étaient plus enclines à : être plus âgées, vivre seules, avoir pas ou peu d'enfants, vivre dans des villes de plus de 10000 habitants, avoir un niveau d'éducation plus élevé et un IMC plus faible, pratiquer différents tests de dépistage du cancer, être ex-fumeuses ou non-fumeuses, pratiquer plus d'activité physique de loisir, prendre moins de traitements hormonaux substitutifs et plus de phyto-estrogènes, avoir un régime alimentaire globalement plus sain. Afin d'éviter un biais de confusion majeur, il est donc essentiel que les études investiguant l'association entre prise de compléments et risque de cancer prennent en compte les caractéristiques des consommateurs de compléments.

Une interaction statistiquement significative ( $p$  de tendance=0,017) a été observée entre la consommation de bêta-carotène (aliments + compléments alimentaires) et le statut tabagique (ayant déjà fumé / n'ayant jamais fumé) dans la cohorte E3N, sur le risque de cancers liés au tabac : la consommation élevée de bêta-carotène était associée à un risque accru de cancers chez les fumeuses (RR consommation élevée versus faible = 2,14 (1,16 – 3,97)), tandis que le risque diminuait avec la consommation croissante de bêta-carotène chez les non-fumeuses ( $p$  de tendance=0,03).

Dans l'étude cas-témoins menée en Côte d'Or, la relation entre le bêta-carotène alimentaire et le risque d'adénomes colorectaux était opposée chez les fumeurs et les non-fumeurs ( $p$  d'interaction=0,04). Chez les non-fumeurs, le 4<sup>ème</sup> quartile d'apport était associé à une réduction de risque d'adénomes (OR = 0,5 ; 95%IC = 0,3-0,9 ;  $p$  de tendance=0,10), tandis qu'il était associé à une augmentation du risque non statistiquement significative chez les fumeurs (OR = 1,6 ; 95%IC = 0,8-3,2 ;  $p$  de tendance=0,19). Ces résultats laissent penser qu'une interaction entre tabac et bêta-carotène pourrait exister à des niveaux modérés d'apports en bêta-carotène, et pas seulement à des doses pharmacologiques.

Le questionnaire Q8-Compléments alimentaires a été mis en place, à destination des femmes de la cohorte E3N, afin d'évaluer leur consommation de compléments alimentaires sur les dix dernières années et de poursuivre ainsi l'étude prospective des associations entre prise de compléments et risque de cancer.

Ces résultats révèlent l'importance des compléments alimentaires dans le domaine de la santé publique, en termes de bénéfices mais également de danger potentiel.

## II. CONSEQUENCES EN TERMES DE SANTE PUBLIQUE

L'interaction entre le tabac et le bêta-carotène initialement décrite pour le cancer du poumon [120-122] pourrait être extrapolée aux autres cancers liés au tabac. Dans notre étude portant sur la cohorte E3N, les cancers liés au tabac représentaient 23% des cancers observés sur la période d'étude. Ce taux est inférieur aux 30% rapportés dans la littérature [203], mais est en accord avec la relativement faible exposition au tabac de notre population d'étude. Cette proportion renforce l'importance de nos résultats en termes de santé publique.

Dans la cohorte E3N, les ex-fumeuses avaient plus tendance à prendre des compléments alimentaires que les fumeuses actuelles ou les femmes n'ayant jamais fumé, comme cela a déjà été rapporté à l'étranger [142]. Ce comportement, qui peut faire partie d'un style de vie "sain" chez les femmes ayant décidé d'arrêter de fumer pourrait avoir des effets délétères inattendus lorsque ces compléments contiennent du bêta-carotène. Dans notre étude, ne pas fumer et consommer des doses relativement élevées de bêta-carotène étaient associés avec le niveau de risque le plus bas de cancers liés au tabac, en accord avec les recommandations actuelles de santé publique.

Le domaine des compléments alimentaires pose de nombreuses problématiques aux gestionnaires du risque en santé publique. En effet, les compléments alimentaires au sens strict sont considérés comme appartenant au domaine réglementaire de l'alimentation, et pas au domaine des médicaments. Ils sont de ce fait disponibles sur le marché en libre accès (sans qu'une ordonnance soit nécessaire) pour tous. Or les mêmes produits peuvent apporter un bénéfice à certains groupes de population, mais potentiellement représenter un risque pour d'autres. La gestion du risque devient alors complexe : faut-il multiplier les limites de sécurité de manière à couvrir au mieux les différentes tranches de population, tout en permettant un "maximum" d'apport pour les groupes ayant la tolérance la plus élevée ? D'un point de vue économique, politique et pratique, les problèmes sont nombreux. Par exemple, faut-il, étant donné les preuves qui s'accumulent dans le domaine, exiger qu'une mention du type "déconseillé aux fumeurs" soit indiquée sur l'emballage de tous les compléments contenant du bêta-carotène ? En Angleterre, la Food Standard Agency souhaiterait que tous les emballages des compléments contenant du bêta-carotène portent la mention "should not be taken by heavy smokers" quelle que soit la dose de bêta-carotène, cependant, cette mesure n'a pas encore été acceptée, et les industriels ne sont pas favorables à cette inscription, pour des doses de bêta-carotène inférieures ou égales à 7 mg/j.

Dans ce contexte, il semblerait également prudent d'éviter les pratiques d'enrichissement en bêta-carotène, étant donné qu'il apparaît difficile, encore plus que pour les compléments, de déconseiller aux populations de fumeurs de consommer tel ou tel aliment enrichi.

### III. CONSEQUENCES POUR LA RECHERCHE ET PERSPECTIVES

La consommation de compléments alimentaires est un paramètre dont l'importance est encore trop souvent sous-estimée par les chercheurs et les responsables des politiques nutritionnelles. Aux Etats-Unis, Block [227] a évalué l'impact de la non prise en compte des apports par les compléments et les aliments enrichis dans les études épidémiologiques s'intéressant à l'apport en micronutriments comme variable d'exposition. D'importants biais de classement des sujets par rapport à leur apport total en micronutriments ont été mis en évidence notamment pour les vitamines C et E, nutriments pour lesquels les compléments et aliments enrichis représentaient des sources substantielles. L'auteur soulignait de plus que l'importance de ces sources différait selon l'âge, le sexe et l'appartenance ethnique.

Par ailleurs, les apports par les compléments sont peu pris en compte dans les études visant à fixer les doses maximales d'enrichissement, ce qui entraîne une mauvaise évaluation des apports cumulés en nutriments sur les différentes sources; ceci risque de conduire les experts à fixer des doses d'enrichissement trop élevées et donc potentiellement dangereuses sur le long terme. Plus généralement, l'évaluation des apports nutritionnels dans le cadre de la surveillance nationale (évaluation du Plan National Nutrition Santé par exemple) a jusqu'à présent peu tenu compte des consommations de compléments, notamment à cause du manque d'informations à ce sujet. Il est donc fondamental à l'avenir de systématiser la prise en compte de l'ensemble des sources, c'est à dire compléments alimentaires, aliments enrichis et non-enrichis dans l'évaluation des apports totaux en micronutriments, aussi bien en épidémiologie de surveillance qu'en épidémiologie étiologique. Dans ce contexte, la cohorte VITAL (VITamins And Lifestyle study) a été mise en place récemment aux Etats-Unis [124, 253]. Cette cohorte de 77 738 hommes et femmes a pour objectif spécifique l'investigation des associations entre prise de compléments et risque de cancer.

Comme l'interaction observée entre bêta-carotène et statut tabagique sur le risque de cancers liés au tabac est susceptible d'influencer largement l'étude d'un effet global du bêta-carotène sur l'incidence de ces pathologies, les futures recherches concernant ce nutriment devraient systématiquement inclure une stratification sur le statut tabagique.

De plus, on peut penser que ce type de mécanisme d'interaction est largement répandu et permet d'expliquer de nombreux résultats en apparence contradictoires. Le phénomène d'interaction que nous observons entre bêta-carotène et tabac pourrait par exemple expliquer en partie certaines discordances de résultats obtenus par les études investiguant le lien entre consommation de fruits et légumes et risque de cancer.

Il est important pour les études futures que non seulement les interactions déjà identifiées soient prises en compte (stratification des analyses...), comme celle entre bêta-carotène et tabac, mais aussi, plus généralement, que soient investiguées de nouvelles interactions entre différents types de facteurs, tant nutritionnels, que génétiques ou environnementaux [254-256]. L'interaction entre l'apport en folates et le polymorphisme génétique de la méthylène-tétra-hydrofolate réductase (MTHFR) représente un exemple d'interaction entre gène et alimentation [257]. Il serait pertinent d'investiguer si le polymorphisme de gènes impliqués dans le métabolisme de vitamines est susceptible de moduler les relations entre certains compléments alimentaires (en particulier acide folique et bêta-carotène) et risque de cancer. Dans ce domaine, l'équipe E3N est actuellement impliquée dans la mise en place d'une étude de l'interaction gène-environnement, dans le cadre du cancérpôle d'Ile de France.

L'étude des interactions représente donc une piste d'avenir dans le domaine de la recherche en épidémiologie étiologique. Notons que le domaine de la surveillance n'est toutefois pas détaché de ces problématiques d'interaction, qui entrent de plus en plus dans les préoccupations des scientifiques de ce domaine. En effet, on semble s'acheminer par exemple vers une prise en compte des profils génétiques dans l'identification des groupes de population à risque. Les interactions entre nutriments tendent à être elles aussi de mieux en mieux étudiées et prises en compte.

Ce travail sur le rôle des compléments alimentaires en santé publique a été abordé selon deux aspects complémentaires : 1) évaluation des bénéfices et risques nutritionnels dans le cadre de la surveillance épidémiologique et 2) épidémiologie étiologique. Cette double approche, qui permet d'avoir une vue d'ensemble de la problématique "compléments alimentaires", résulte du partenariat AFSSA / Inserm-IGR-E3N établi à l'occasion de cette thèse. L'expertise en évaluation des risques se fonde sur une analyse et une synthèse par des experts reconnus des différents travaux de recherche publiés dans le domaine. Ces travaux sont pris en compte pour le rendu de l'avis d'expertise, en étant pondérés par les niveaux de preuves établis dans

chacun des domaines. Le rythme du travail d'actualisation des avis d'expertise en fonction de la vitesse d'avancement des travaux de recherche est d'ailleurs un point central.

Pour conclure, ce travail de thèse aura apporté de nouveaux éléments scientifiques dans le domaine de l'épidémiologie de surveillance ou étiologique en matière de compléments alimentaires. Il aura également permis d'identifier plusieurs pistes de recherche à suivre pour les travaux futurs. Enfin, il aura été l'occasion de mettre en place de nouveaux outils et de nouvelles études dont les résultats permettront de poursuivre les investigations dans le domaine de l'épidémiologie des compléments alimentaires.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Darguère JM. Lexique des compléments alimentaires. Dangles ed. Saint-Jean-de-Braye; 2000.
2. Razafimbelo R. Tout sur les Compléments alimentaires. Editions Josette Lyon ed. Paris; 2005.
3. Li B, Taylor PR, Li JY, Dawsey SM, Wang W, Tangrea JA, et al. Linxian nutrition intervention trials. Design, methods, participant characteristics, and compliance. *Ann Epidemiol* 1993;3(6):577-85.
4. Journal officiel des Communautés européennes. Directive 2002/46/CE du Parlement Européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les compléments alimentaires; 2002.
5. Touvier M, Bocquier A. (INA P-G / AFSSA). Revue bibliographique des études évaluant la consommation de compléments alimentaires et aliments enrichis vitamines minéraux : Inventaire et analyse des méthodes utilisées et des résultats obtenus. Paris; 2002.
6. Ervin RB, Wright JD, Kennedy-Stephenson J. Use of dietary supplements in the United States, 1988-94. *Vital Health Stat* 11 1999(244):i-iii, 1-14.
7. Balluz LS, Kieszak SM, Philen RM, Mulinare J. Vitamin and mineral supplement use in the United States. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Fam Med* 2000;9(3):258-62.
8. Dwyer JT, Garcea AO, Evans M, Li D, Lytle L, Hoelscher D, et al. Do adolescent vitamin-mineral supplement users have better nutrient intakes than nonusers? Observations from the CATCH tracking study. *J Am Diet Assoc* 2001;101(11):1340-6.
9. Millen AE, Dodd KW, Subar AF. Use of vitamin, mineral, nonvitamin, and nonmineral supplements in the United States: The 1987, 1992, and 2000 National Health Interview Survey results. *J Am Diet Assoc* 2004;104(6):942-50.
10. Troppmann L, Johns T, Gray-Donald K. Natural health product use in Canada. *Can J Public Health* 2002;93(6):426-30.
11. Worsley A, Crawford D. Australian dietary supplementation practices. Health and dietary supplements. *Med J Aust* 1984;140(10):579-83.

12. Horwath CC, Worsley A. Dietary supplement use in a randomly selected group of elderly Australians. Results from a large nutrition and health survey. *J Am Geriatr Soc* 1989;37(8):689-96.
13. Slesinski MJ, Subar AF, Kahle LL. Dietary intake of fat, fiber and other nutrients is related to the use of vitamin and mineral supplements in the United States: the 1992 National Health Interview Survey. *J Nutr* 1996;126(12):3001-8.
14. Blendon RJ, DesRoches CM, Benson JM, Brodie M, Altman DE. Americans' views on the use and regulation of dietary supplements. *Arch Intern Med* 2001;161(6):805-10.
15. Stang J, Story MT, Harnack L, Neumark-Sztainer D. Relationships between vitamin and mineral supplement use, dietary intake, and dietary adequacy among adolescents. *J Am Diet Assoc* 2000;100(8):905-10.
16. Gregory J, Foster K, Tyler H, Wiseman M. The dietary and nutritional survey of British adults. HMSO. London; 1990.
17. Harrison RA, Holt D, Pattison DJ, Elton PJ. Are those in need taking dietary supplements? A survey of 21 923 adults. *Br J Nutr* 2004;91(4):617-23.
18. Dorant E, van den Brandt PA, Hamstra AM, Feenstra MH, Goldbohm RA, Hermus RJ, et al. The use of vitamins, minerals and other dietary supplements in The Netherlands. *Int J Vitam Nutr Res* 1993;63(1):4-10.
19. de Jong N, Ocke MC, Branderhorst HA, Friele R. Demographic and lifestyle characteristics of functional food consumers and dietary supplement users. *Br J Nutr* 2003;89(2):273-81.
20. Beitz R, Mensink GB, Rams S, Doring A. Use of vitamin and mineral supplements in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004;47(11):1057-65.
21. Kiely M, Flynn A, Harrington KE, Robson PJ, O'Connor N, Hannon EM, et al. The efficacy and safety of nutritional supplement use in a representative sample of adults in the North/South Ireland Food Consumption Survey. *Public Health Nutr* 2001;4(5A):1089-97.
22. Messerer M, Johansson SE, Wolk A. Use of dietary supplements and natural remedies increased dramatically during the 1990s. *J Intern Med* 2001;250(2):160-6.



23. Erkkola M, Karppinen M, Jarvinen A, Knip M, Virtanen SM. Folate, vitamin D, and iron intakes are low among pregnant Finnish women. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(10):742-8.
24. Baudier F, Rotily M, Le Bihan G. *Baromètre Santé Nutrition*. Editions du CFES ed. Paris; 1996.
25. Guilbert P, Perrin-Escalon H. *Baromètre Santé Nutrition 2002*. INPES. Saint-Denis; 2004.
26. Gaignier C, Hebel P. Place des aliments santé dans la consommation des Français. Différenciation et typologie des consommateurs. In: 2ème colloque international de l'IREMAS 20-21 Octobre 2005; Paris.
27. Troppmann L, Gray-Donald K, Johns T. Supplement use: is there any nutritional benefit? *J Am Diet Assoc* 2002;102(6):818-25.
28. Beitz R, Mensink GB, Fischer B, Thamm M. Vitamins--dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(6):539-45.
29. Waskiewicz A, Piotrowski W, Dojka E. The role of vitamins and minerals supplementation in nutrition of urban and rural population--Pol-MONICA Project. *Przegl Lek* 2003;60(2):63-7.
30. Levy AS, Schucker RE. Patterns of nutrient intake among dietary supplement users: attitudinal and behavioral correlates. *J Am Diet Assoc* 1987;87(6):754-60.
31. Medeiros DM, Bock MA, Ortiz M, Raab C, Read M, Schutz HG, et al. Vitamin and mineral supplementation practices of adults in seven western states. *J Am Diet Assoc* 1989;89(3):383-6.
32. Martin A. *Nutritional Recommendations for the French Population*. *Sci Aliments* 2001;21:309-458.
33. Hathcock JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am J Clin Nutr* 1997;66(2):427-37.

34. Meltzer HM, Aro A, Andersen NL, Koch B, Alexander J. Risk analysis applied to food fortification. *Public Health Nutr* 2003;6(3):281-91.
35. Marques-Vidal P, Arveiler D, Evans A, Montaye M, Ruidavets JB, Haas B, et al. Characteristics of male vitamin supplement users aged 50-59 years in France and Northern Ireland: the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction*. *Int J Vitam Nutr Res* 2000;70(3):102-9.
36. Patterson RE, White E, Kristal AR, Neuhauser ML, Potter JD. Vitamin supplements and cancer risk: the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 1997;8(5):786-802.
37. Nissen SB, Tjonneland A, Stripp C, Olsen A, Christensen J, Overvad K, et al. Intake of vitamins A, C, and E from diet and supplements and breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2003;14(8):695-704.
38. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *Jama* 1998;279(5):359-64.
39. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;364(9441):1219-28.
40. Blot WJ. Vitamin/mineral supplementation and cancer risk: international chemoprevention trials. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216(2):291-6.
41. Forman D, Altman D. Vitamins to prevent cancer: supplementary problems. *Lancet* 2004;364(9441):1193-4.
42. Rodriguez C, Jacobs EJ, Mondul AM, Calle EE, McCullough ML, Thun MJ. Vitamin E supplements and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(3):378-82.
43. Fleischauer AT, Simonsen N, Arab L. Antioxidant supplements and risk of breast cancer recurrence and breast cancer-related mortality among postmenopausal women. *Nutr Cancer* 2003;46(1):15-22.
44. Kristal AR, Stanford JL, Cohen JH, Wicklund K, Patterson RE. Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(10):887-92.

45. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol* 2000;152(12):1145-53.
46. Jacobs EJ, Connell CJ, Chao A, McCullough ML, Rodriguez C, Thun MJ, et al. Multivitamin use and colorectal cancer incidence in a US cohort: does timing matter? *Am J Epidemiol* 2003;158(7):621-8.
47. White E, Shannon JS, Patterson RE. Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(10):769-74.
48. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142(1):37-46.
49. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998;129(7):517-24.
50. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Cashin-Hemphill L, Sevanian A, Johnson R, et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *Jama* 1995;273(23):1849-54.
51. Meyer F, Bairati I, Dagenais GR. Lower ischemic heart disease incidence and mortality among vitamin supplement users. *Can J Cardiol* 1996;12(10):930-4.
52. Wu K, Willett WC, Chan JM, Fuchs CS, Colditz GA, Rimm EB, et al. A prospective study on supplemental vitamin e intake and risk of colon cancer in women and men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(11):1298-304.
53. Jacobs EJ, Connell CJ, Patel AV, Chao A, Rodriguez C, Seymour J, et al. Multivitamin use and colon cancer mortality in the Cancer Prevention Study II cohort (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12(10):927-34.
54. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr* 1996;64(2):190-6.

55. Jacobs EJ, Connell CJ, Patel AV, Chao A, Rodriguez C, Seymour J, et al. Vitamin C and vitamin E supplement use and colorectal cancer mortality in a large American Cancer Society cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(1):17-23.
56. Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(2):101-7.
57. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci EL. Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(13):1004-7.
58. Hu J, Mao Y, White K. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control* 2003;14(8):705-14.
59. Kim I, Williamson DF, Byers T, Koplan JP. Vitamin and mineral supplement use and mortality in a US cohort. *Am J Public Health* 1993;83(4):546-50.
60. Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(3):227-34.
61. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs GF, Jr., Turnbull BW, Slate EH, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998;81(5):730-4.
62. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: guiding principles for nutrition labelling and fortification. *Nutr Rev* 2004;62(2):73-9.
63. Carriquiry AL. Assessing the prevalence of nutrient inadequacy. *Public Health Nutr* 1999;2(1):23-33.
64. Murphy SP, Poos MI. Dietary Reference Intakes: summary of applications in dietary assessment. *Public Health Nutr* 2002;5(6A):843-9.
65. de Lauzon B, Volatier JL, Martin A. A Monte Carlo simulation to validate the EAR cut-point method for assessing the prevalence of nutrient inadequacy at the population level. *Public Health Nutr* 2004;7(7):893-900.

66. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997.
67. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington DC: National Academy Press; 1998.
68. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. Washington DC: National Academy Press; 2000.
69. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington DC: National Academy Press; 2001.
70. Touvier M, Boutron-Ruault MC, Volatier JL, Martin A. Efficacy and safety of regular vitamin and mineral supplement use in France: results from the ECCA study. *Int J Vitam Nutr Res* 2005;75(3):201-9.
71. Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M. Répertoire général des aliments. Tec&Doc ed. Paris; 1995.
72. Patterson RE, Kristal AR, Levy L, McLerran D, White E. Validity of methods used to assess vitamin and mineral supplement use. *Am J Epidemiol* 1998;148(7):643-9.
73. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, Cole TJ, Murgatroyd PR, Coward WA, et al. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur J Clin Nutr* 1991;45(12):569-81.
74. Volatier JL (coord), AFSSA. Enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires (INCA). Tec&Doc ed. Paris; 2000.
75. Flynn A, Moreiras O, Stehle P, Fletcher RJ, Muller DJ, Rolland V. Vitamins and minerals: a model for safe addition to foods. *Eur J Nutr* 2003;42(2):118-30.
76. Scientific Committee on Food. Guidelines of the Scientific Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals; 2000. [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80a\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80a_en.pdf).

77. National Research Council. Nutrient adequacy: assessment using food consumption surveys. Subcommittee on Criteria for Dietary Evaluation ed. Washington DC; 1985.
78. Nusser SM, Carriquiry AL, Dodd KW, Fuller WA. A semiparametric transformation approach to estimating usual daily intake distribution. *Journal of the American Statistical Association* 1996;91(436):1440-1449.
79. Hoffmann K, Boeing H, Dufour A, Volatier JL, Telman J, Virtanen M, et al. Estimating the distribution of usual dietary intake by short-term measurements. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 2:S53-62.
80. Carriquiry AL. Estimation of usual intake distributions of nutrients and foods. *J Nutr* 2003;133(2):601S-8S.
81. Nesheim MC. What is the research base for the use of dietary supplements? *Public Health Nutr* 1999;2(1):35-8.
82. Foote JA, Murphy SP, Wilkens LR, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Factors associated with dietary supplement use among healthy adults of five ethnicities: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2003;157(10):888-97.
83. Block G, Cox C, Madans J, Schreiber GB, Licitra L, Melia N. Vitamin supplement use, by demographic characteristics. *Am J Epidemiol* 1988;127(2):297-309.
84. Schellhorn B, Doring A, Stieber J. Use of vitamins and minerals all food supplements from the MONICA cross-sectional study of 1994/95 from the Augsburg study region. *Z Ernahrungswiss* 1998;37(2):198-206.
85. Chang CH, Chiang TL. Vitamin/calcium supplement use in Taiwan: findings from the 1994 National Health Interview Survey. *Kaohsiung J Med Sci* 2002;18(4):171-81.
86. Kato I, Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH. Vitamin supplement use and its correlates among elderly Japanese men residing on Oahu, HI. *Public Health Rep* 1992;107(6):712-7.
87. Kirk SF, Cade JE, Barrett JH, Conner M. Diet and lifestyle characteristics associated with dietary supplement use in women. *Public Health Nutr* 1999;2(1):69-73.

88. Shikany JM, Patterson RE, Agurs-Collins T, Anderson G. Antioxidant supplement use in Women's Health Initiative participants. *Prev Med* 2003;36(3):379-87.
89. A model for establishing upper levels of intake for nutrients and related substances. Report of a joint FAO/WHO technical workshop on nutrient risk assessment, 2-6 May 2005. Geneva; 2006.
90. Marjamaki L, Rasanen M, Uusitalo L, Ahonen S, Veijola R, Knip M, et al. Use of vitamin D and other dietary supplements by Finnish children at the age of 2 and 3 years. *Int J Vitam Nutr Res* 2004;74(1):27-34.
91. Sichert-Hellert W, Kersting M. Vitamin and mineral supplements use in German children and adolescents between 1986 and 2003: results of the DONALD Study. *Ann Nutr Metab* 2004;48(6):414-9.
92. Kersting M, Alexy U. Vitamin and mineral supplements for the use of children on the German market: products, nutrients, dosages. *Ann Nutr Metab* 2000;44(3):125-8.
93. Bell A, Dorsch KD, McCreary DR, Hovey R. A look at nutritional supplement use in adolescents. *J Adolesc Health* 2004;34(6):508-16.
94. Thomsen PA, Terry RD, Amos RJ. Adolescents' beliefs about and reasons for using vitamin/mineral supplements. *J Am Diet Assoc* 1987;87(8):1063-5.
95. dos Santos KM, Barros Filho Ade A. [Beliefs on vitamin and consumption of vitamin supplements among university students in the city of Sao Paulo]. *Arch Latinoam Nutr* 2002;52(3):241-8.
96. Gregory J, et al. National Diet and Nutrition Survey. Young people aged 4 to 18 years. Volume 1: report of the diet and nutrition survey. HMSO. London; 2000.
97. Hess SY, Zimmermann MB, Brogli S, Hurrell RF. A national survey of iron and folate status in pregnant women in Switzerland. *Int J Vitam Nutr Res* 2001;71(5):268-73.
98. Dwyer J, Picciano MF, Raiten DJ. Food and dietary supplement databases for What We Eat in America-NHANES. *J Nutr* 2003;133(2):624S-34S.
99. Radimer K. Présentation Power Point communiquée par l'auteur : "Dietary supplement data collection in NHANES (National Health and Nutrition Survey)". 2002.

100. Nardinelli C, Muth MK, Domanico JL, Anderson DW, Siegel PH, Bloch LJ. Dietary supplement sales information, Final report. Washington DC; 1999.
101. NHANES 1999-2000 Dietary Supplement Data Release. 2003.  
<http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/frequency/dsqdoc.pdf>.
102. Ashton BA, Ambrosini GL, Marks GC, Harvey PW, Bain C. Development of a dietary supplement database. *Aust N Z J Public Health* 1997;21(7):699-702.
103. Berner LA, Clydesdale FM, Douglass JS. Fortification contributed greatly to vitamin and mineral intakes in the United States, 1989-1991. *J Nutr* 2001;131(8):2177-83.
104. Sichert-Hellert W, Kersting M, Manz F. Changes in time-trends of nutrient intake from fortified and non-fortified food in German children and adolescents--15 year results of the DONALD study. Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study. *Eur J Nutr* 2001;40(2):49-55.
105. Quinlivan EP, Gregory JF, 3rd. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):221-5.
106. Ortega RM, Requejo AM, Redondo R, Lopez-Sobaler AM, Andres P, Ortega A, et al. Influence of the intake of fortified breakfast cereals on dietary habits and nutritional status of Spanish schoolchildren. *Ann Nutr Metab* 1996;40(3):146-56.
107. Prynne CJ, Paul AA, Price GM, Day KC, Hilder WS, Wadsworth ME. Food and nutrient intake of a national sample of 4-year-old children in 1950: comparison with the 1990s. *Public Health Nutr* 1999;2(4):537-47.
108. McNulty H. Towards improving dietary intakes and health: the contribution of fortified foods. *Scandinavian Journal of Nutrition* 1999;43(4S suppl 35):106S-111S.
109. Thane CW, Bolton-Smith C. Fortification in the UK: impact on calcium intake in young people aged 4-18 years. *Proceedings of the Nutrition Society* 2003;62:84A.
110. Subar AF, Krebs-Smith SM, Cook A, Kahle LL. Dietary sources of nutrients among US children, 1989-1991. *Pediatrics* 1998;102(4 Pt 1):913-23.



111. Subar AF, Krebs-Smith SM, Cook A, Kahle LL. Dietary sources of nutrients among US adults, 1989 to 1991. *J Am Diet Assoc* 1998;98(5):537-47.
112. Serra-Majem L. Vitamin and mineral intakes in European children. Is food fortification needed? *Public Health Nutr* 2001;4(1A):101-7.
113. Galvin MA, Kiely M, Flynn A. Impact of ready-to-eat breakfast cereal (RTEBC) consumption on adequacy of micronutrient intakes and compliance with dietary recommendations in Irish adults. *Public Health Nutr* 2003;6(4):351-63.
114. Wagner KH, Blauensteiner D, Schmid I, Elmadfa I. The role of fortified foods--situation in Austria. *Forum Nutr* 2005(57):84-90.
115. Backstrand JR. The history and future of food fortification in the United States: a public health perspective. *Nutr Rev* 2002;60(1):15-26.
116. Council of the European Union. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods--Outcome of proceedings (Legislation in preparation). Brussels; 2005.
117. AFSSA. Report from the AFSSA Expert Committee on Human Nutrition on food fortification by vitamin and mineral: meeting the nutritional and safety needs of the consumer. Maisons-Alfort; 2002.
118. L'Abbe MR, Cockell KA, Lee NS. Micronutrient supplementation: when is best and why? *Proc Nutr Soc* 2003;62(2):413-20.
119. Mertz W. Food fortification in the United States. *Nutr Rev* 1997;55(2):44-9.
120. ATBC. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(15):1029-35.
121. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, et al. Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(21):1560-70.

122. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334(18):1150-5.
123. Baron JA, Cole BF, Mott L, Haile R, Grau M, Church TR, et al. Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(10):717-22.
124. White E, Patterson RE, Kristal AR, Thornquist M, King I, Shattuck AL, et al. VITamins And Lifestyle cohort study: study design and characteristics of supplement users. *Am J Epidemiol* 2004;159(1):83-93.
125. Patterson RE, Neuhaus ML, White E, Hunt JR, Kristal AR. Cancer-related behavior of vitamin supplement users. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(1):79-81.
126. Neuhaus ML, Kristal AR, Patterson RE, Goodman PJ, Thompson IM. Dietary supplement use in the Prostate Cancer Prevention Trial: implications for prevention trials. *Nutr Cancer* 2001;39(1):12-8.
127. Hoggatt KJ, Bernstein L, Reynolds P, Anton-Culver H, Deapen D, Peel D, et al. Correlates of vitamin supplement use in the United States: data from the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 2002;13(8):735-40.
128. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *Jama* 2002;287(3):337-44.
129. Rock CL, Newman V, Flatt SW, Faerber S, Wright FA, Pierce JP. Nutrient intakes from foods and dietary supplements in women at risk for breast cancer recurrence. The Women's Healthy Eating and Living Study Group. *Nutr Cancer* 1997;29(2):133-9.
130. Lyle BJ, Mares-Perlman JA, Klein BE, Klein R, Greger JL. Supplement users differ from nonusers in demographic, lifestyle, dietary and health characteristics. *J Nutr* 1998;128(12):2355-62.
131. Houston DK, Johnson MA, Daniel TD, Poon LW. Health and dietary characteristics of supplement users in an elderly population. *Int J Vitam Nutr Res* 1997;67(3):183-91.
132. Frank E, Bendich A, Denniston M. Use of vitamin-mineral supplements by female physicians in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000;72(4):969-75.

133. Balluz LS, Okoro CA, Bowman BA, Serdula MK, Mokdad AH. Vitamin or supplement use among adults, behavioral risk factor surveillance system, 13 states, 2001. *Public Health Rep* 2005;120(2):117-23.
134. Satia-Abouta J, Kristal AR, Patterson RE, Littman AJ, Stratton KL, White E. Dietary supplement use and medical conditions: the VITAL study. *Am J Prev Med* 2003;24(1):43-51.
135. Newman V, Rock CL, Faerber S, Flatt SW, Wright FA, Pierce JP. Dietary supplement use by women at risk for breast cancer recurrence. The Women's Healthy Eating and Living Study Group. *J Am Diet Assoc* 1998;98(3):285-92.
136. Gray SL, Hanlon JT, Fillenbaum GG, Wall WE, Jr., Bales C. Predictors of nutritional supplement use by the elderly. *Pharmacotherapy* 1996;16(4):715-20.
137. Subar AF, Block G. Use of vitamin and mineral supplements: demographics and amounts of nutrients consumed. The 1987 Health Interview Survey. *Am J Epidemiol* 1990;132(6):1091-101.
138. Greger JL. Dietary supplement use: consumer characteristics and interests. *J Nutr* 2001;131(4 Suppl):1339S-43S.
139. Vitolins MZ, Quandt SA, Case LD, Bell RA, Arcury TA, McDonald J. Vitamin and mineral supplement use by older rural adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55(10):M613-7.
140. Gunther S, Patterson RE, Kristal AR, Stratton KL, White E. Demographic and health-related correlates of herbal and specialty supplement use. *J Am Diet Assoc* 2004;104(1):27-34.
141. Uzzo RG, Brown JG, Horwitz EM, Hanlon A, Mazzoni S, Konski A, et al. Prevalence and patterns of self-initiated nutritional supplementation in men at high risk of prostate cancer. *BJU Int* 2004;93(7):955-60.
142. Knudsen VK, Rasmussen LB, Haraldsdottir J, Ovesen L, Bulow I, Knudsen N, et al. Use of dietary supplements in Denmark is associated with health and former smoking. *Public Health Nutr* 2002;5(3):463-8.

143. McNaughton SA, Mishra GD, Paul AA, Prynne CJ, Wadsworth ME. Supplement use is associated with health status and health-related behaviors in the 1946 British birth cohort. *J Nutr* 2005;135(7):1782-9.
144. Beitz R, Mensink GB, Hintzpeter B, Fischer B, Erbersdobler HF. Do users of dietary supplements differ from nonusers in their food consumption? *Eur J Epidemiol* 2004;19(4):335-41.
145. Whalley LJ, Fox HC, Lemmon HA, Duthie SJ, Collins AR, Peace H, et al. Dietary supplement use in old age: associations with childhood IQ, current cognition and health. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(9):769-76.
146. Conner M, Kirk SF, Cade JE, Barrett JH. Why do women use dietary supplements? The use of the theory of planned behaviour to explore beliefs about their use. *Soc Sci Med* 2001;52(4):621-33.
147. Conner M, Kirk SF, Cade JE, Barrett JH. Environmental influences: factors influencing a woman's decision to use dietary supplements. *J Nutr* 2003;133(6):1978S-1982S.
148. Messerer M, Johansson SE, Wolk A. Sociodemographic and health behaviour factors among dietary supplement and natural remedy users. *Eur J Clin Nutr* 2001;55(12):1104-10.
149. Ishihara J, Sobue T, Yamamoto S, Sasaki S, Akabane M, Tsugane S. Validity and reproducibility of a self-administered questionnaire to determine dietary supplement users among Japanese. *Eur J Clin Nutr* 2001;55(5):360-5.
150. Ishihara J, Sobue T, Yamamoto S, Sasaki S, Tsugane S. Demographics, lifestyles, health characteristics, and dietary intake among dietary supplement users in Japan. *Int J Epidemiol* 2003;32(4):546-53.
151. Touvier M, Kesse E, Volatier JL, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dietary and cancer-related behaviors of vitamin/mineral dietary supplement users in a large cohort of French women. *Eur J Nutr* 2006.
152. Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C, Niravong MY, Goulard H, Le Corre C, et al. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. *Etude Epidemiologique aupres de femmes de l'Education Nationale*. *Eur J Cancer Prev* 1997;6(5):473-8.
153. Riboli E. Nutrition and cancer: background and rationale of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Oncol* 1992;3(10):783-91.

154. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002;5(6B):1113-24.
155. Lucas F, Niravong M, Villemminot S, et al. Estimation of food portion size using photographs: validity, strengths, weaknesses and recommendations. *J Human Nutr Dietetics* 1995;8:65-74.
156. van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villemminot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S128-36.
157. Hennekens CH, Mayrent SL, Willett W. Vitamin A, carotenoids, and retinoids. *Cancer* 1986;58(8 Suppl):1837-41.
158. Kummet T, Moon TE, Meyskens FL, Jr. Vitamin A: evidence for its preventive role in human cancer. *Nutr Cancer* 1983;5(2):96-106.
159. Herberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164(21):2335-42.
160. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(23):1881-8.
161. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(18):1483-92.
162. Arab L, Steck-Scott S, Bowen P. Participation of lycopene and beta-carotene in carcinogenesis: defenders, aggressors, or passive bystanders? *Epidemiol Rev* 2001;23(2):211-30.
163. Greenwald P. Beta-carotene and lung cancer: a lesson for future chemoprevention investigations? *J Natl Cancer Inst* 2003;95(1):E1.

164. Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *Jama* 2003;290(4):476-85.
165. Malila N, Taylor PR, Virtanen MJ, Korhonen P, Huttunen JK, Albanes D, et al. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on gastric cancer incidence in male smokers (ATBC Study, Finland). *Cancer Causes Control* 2002;13(7):617-23.
166. Nkondjock A, Ghadirian P. Dietary carotenoids and risk of colon cancer: case-control study. *Int J Cancer* 2004;110(1):110-6.
167. Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Albanes D, Anderson K, van den Brandt PA, et al. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(1):40-8.
168. Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(24):2102-6.
169. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334(18):1145-9.
170. Wakai K, Suzuki K, Ito Y, Kojima M, Tamakoshi K, Watanabe Y, et al. Serum carotenoids, retinol, and tocopherols, and colorectal cancer risk in a Japanese cohort: effect modification by sex for carotenoids. *Nutr Cancer* 2005;51(1):13-24.
171. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey SM, Li B. The Linxian trials: mortality rates by vitamin-mineral intervention group. *Am J Clin Nutr* 1995;62(6 Suppl):1424S-1426S.
172. Mayne ST, Cartmel B, Lin H, Zheng T, Goodwin WJ, Jr. Low plasma lycopene concentration is associated with increased mortality in a cohort of patients with prior oral, pharynx or larynx cancers. *J Am Coll Nutr* 2004;23(1):34-42.
173. Murtaugh MA, Ma KN, Benson J, Curtin K, Caan B, Slattery ML. Antioxidants, carotenoids, and risk of rectal cancer. *Am J Epidemiol* 2004;159(1):32-41.
174. Mayne ST, Walter M, Cartmel B, Goodwin WJ, Jr., Blumberg J. Supplemental beta-carotene, smoking, and urinary F2-isoprostane excretion in patients with prior early stage head and neck cancer. *Nutr Cancer* 2004;49(1):1-6.

175. Goodman GE, Schaffer S, Omenn GS, Chen C, King I. The association between lung and prostate cancer risk, and serum micronutrients: results and lessons learned from beta-carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(6):518-26.
176. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Nowroth T, Rosendahl U, Monig SP, Holscher AH. Vitamin intake and risk of subtypes of esophageal cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128(10):575-80.
177. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(6):440-6.
178. Bosetti C, Talamini R, Montella M, Negri E, Conti E, Franceschi S, et al. Retinol, carotenoids and the risk of prostate cancer: a case-control study from Italy. *Int J Cancer* 2004;112(4):689-92.
179. Black HS, Okotie-Eboh G, Gerguis J. Diet potentiates the UV-carcinogenic response to beta-carotene. *Nutr Cancer* 2000;37(2):173-8.
180. Black HS. Radical interception by carotenoids and effects on UV carcinogenesis. *Nutr Cancer* 1998;31(3):212-7.
181. Rohan TE, Jain M, Howe GR, Miller AB. A cohort study of dietary carotenoids and lung cancer risk in women (Canada). *Cancer Causes Control* 2002;13(3):231-7.
182. Fairfield KM, Hankinson SE, Rosner BA, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC. Risk of ovarian carcinoma and consumption of vitamins A, C, and E and specific carotenoids: a prospective analysis. *Cancer* 2001;92(9):2318-26.
183. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II--a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000;10(2):125-34.
184. Fleischauer AT, Olson SH, Mignone L, Simonsen N, Caputo TA, Harlap S. Dietary antioxidants, supplements, and risk of epithelial ovarian cancer. *Nutr Cancer* 2001;40(2):92-8.

185. Zheng W, Anderson KE, Kushi LH, Sellers TA, Greenstein J, Hong CP, et al. A prospective cohort study of intake of calcium, vitamin D, and other micronutrients in relation to incidence of rectal cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(3):221-5.
186. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH, Jr., Beck GJ, Bond JH, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(3):141-7.
187. Greenberg ER, Baron JA, Karagas MR, Stukel TA, Nierenberg DW, Stevens MM, et al. Mortality associated with low plasma concentration of beta carotene and the effect of oral supplementation. *Jama* 1996;275(9):699-703.
188. Wang GQ, Dawsey SM, Li JY, Taylor PR, Li B, Blot WJ, et al. Effects of vitamin/mineral supplementation on the prevalence of histological dysplasia and early cancer of the esophagus and stomach: results from the General Population Trial in Linxian, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(2):161-6.
189. Rodriguez T, Altieri A, Chatenoud L, Gallus S, Bosetti C, Negri E, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol* 2004;40(2):207-13.
190. Virtamo J, Edwards BK, Virtanen M, Taylor PR, Malila N, Albanes D, et al. Effects of supplemental alpha-tocopherol and beta-carotene on urinary tract cancer: incidence and mortality in a controlled trial (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11(10):933-9.
191. Albanes D, Malila N, Taylor PR, Huttunen JK, Virtamo J, Edwards BK, et al. Effects of supplemental alpha-tocopherol and beta-carotene on colorectal cancer: results from a controlled trial (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11(3):197-205.
192. Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE. Diet and risk of basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of women. *Ann Epidemiol* 1992;2(3):231-9.
193. Schaumberg DA, Frieling UM, Rifai N, Cook N. No effect of beta-carotene supplementation on risk of nonmelanoma skin cancer among men with low baseline plasma beta-carotene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(6):1079-80.
194. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr* 2000;71(3):795-8.



195. Tung KH, Wilkens LR, Wu AH, McDuffie K, Hankin JH, Nomura AM, et al. Association of dietary vitamin A, carotenoids, and other antioxidants with the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(3):669-76.
196. Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Vitamins and carotenoids intake and the risk of basal cell carcinoma of the skin in women (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13(3):221-30.
197. Dorgan JF, Boakye NA, Fears TR, Schleicher RL, Helsel W, Anderson C, et al. Serum carotenoids and alpha-tocopherol and risk of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(8):1276-82.
198. Fung TT, Spiegelman D, Egan KM, Giovannucci E, Hunter DJ, Willett WC. Vitamin and carotenoid intake and risk of squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer* 2003;103(1):110-5.
199. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, Halpern A, Elder DE, Guerry Dt, et al. Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(6):1042-51.
200. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003;78(3 Suppl):559S-569S.
201. Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981;290(5803):201-8.
202. Touvier M, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dual Association of beta-carotene with risk of tobacco-related cancers in a cohort of French women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(18):1338-44.
203. Stein CJ, Colditz GA. Modifiable risk factors for cancer. *Br J Cancer* 2004;90(2):299-303.
204. Goodman MT, McDuffie K, Kolonel LN, Terada K, Donlon TA, Wilkens LR, et al. Case-control study of ovarian cancer and polymorphisms in genes involved in catecholesterogen formation and metabolism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(3):209-16.

205. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T. High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *J Endocrinol* 2002;175(3):571-6.
206. Senesse P, Touvier M, Kesse E, Faivre J, Boutron-Ruault MC. Tobacco Use and Associations of  $\beta$ -Carotene and Vitamin Intakes with Colorectal Adenoma Risk. *J Nutr* 2005;135(10):2468-72.
207. Ferraroni M, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S, Decarli A. Selected micronutrient intake and the risk of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1994;70(6):1150-5.
208. MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(23):1760-6.
209. Malila N, Virtamo J, Virtanen M, Albanes D, Tangrea JA, Huttunen JK. The effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on colorectal adenomas in middle-aged male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(6):489-93.
210. Malila N, Virtamo J, Virtanen M, Pietinen P, Albanes D, Teppo L. Dietary and serum alpha-tocopherol, beta-carotene and retinol, and risk for colorectal cancer in male smokers. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(7):615-21.
211. Boutron MC, Faivre J, Dop MC, Quipourt V, Senesse P. Tobacco, alcohol, and colorectal tumors: a multistep process. *Am J Epidemiol* 1995;141(11):1038-46.
212. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(7):725-31.
213. Terry MB, Neugut AI. Cigarette smoking and the colorectal adenoma-carcinoma sequence: a hypothesis to explain the paradox. *Am J Epidemiol* 1998;147(10):903-10.
214. Gasche C, Chang CL, Rhee J, Goel A, Boland CR. Oxidative stress increases frameshift mutations in human colorectal cancer cells. *Cancer Res* 2001;61(20):7444-8.
215. Almendingen K, Hofstad B, Trygg K, Hoff G, Hussain A, Vatn M. Current diet and colorectal adenomas: a case-control study including different sets of traditionally chosen control groups. *Eur J Cancer Prev* 2001;10(5):395-406.

216. Saygili EI, Konukoglu D, Papila C, Akcay T. Levels of plasma vitamin E, vitamin C, TBARS, and cholesterol in male patients with colorectal tumors. *Biochemistry (Mosc)* 2003;68(3):325-8.
217. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr* 2002;132(8 Suppl):2350S-2355S.
218. Martinez ME, Henning SM, Alberts DS. Folate and colorectal neoplasia: relation between plasma and dietary markers of folate and adenoma recurrence. *Am J Clin Nutr* 2004;79(4):691-7.
219. Harnack L, Jacobs DR, Jr., Nicodemus K, Lazovich D, Anderson K, Folsom AR. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer* 2002;43(2):152-8.
220. Medina M, Urdiales JL, Amores-Sanchez MI. Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions. *Eur J Biochem* 2001;268(14):3871-82.
221. Kampman E, Giovannucci E, van 't Veer P, Rimm E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium, vitamin D, dairy foods, and the occurrence of colorectal adenomas among men and women in two prospective studies. *Am J Epidemiol* 1994;139(1):16-29.
222. Grant WB, Garland CF. A critical review of studies on vitamin D in relation to colorectal cancer. *Nutr Cancer* 2004;48(2):115-23.
223. Faivre J, Boutron MC, Doyon F, Pignatelli M, Kronborg O, Giacosa A, et al. The ECP calcium fibre polyp prevention study preliminary report. ECP Colon Group. *Eur J Cancer Prev* 1993;2 Suppl 2:99-106.
224. Senesse P, Boutron-Ruault MC, Faivre J, Chatelain N, Belghiti C, Meance S. Foods as risk factors for colorectal adenomas: a case-control study in Burgundy (France). *Nutr Cancer* 2002;44(1):7-15.
225. Boutron MC, Faivre J, Milan C, Lorcerie B, Esteve J. A comparison of two diet history questionnaires that measure usual food intake. *Nutr Cancer* 1989;12(1):83-91.
226. Lieubray-Bornet B, Grillet-Cousin N, Belghiti-Desprat C, Milan C, Boutron MC, Faivre J. Food composition table for the analysis of European multicentric studies. Oza reproduction. Lyon; 1995.

227. Block G, Sinha R, Gridley G. Collection of dietary-supplement data and implications for analysis. *Am J Clin Nutr* 1994;59(1 Suppl):232S-239S.
228. Vidal 2005 : Le Dictionnaire des médicaments.
229. Micozzi MS, Brown ED, Edwards BK, Bieri JG, Taylor PR, Khachik F, et al. Plasma carotenoid response to chronic intake of selected foods and beta-carotene supplements in men. *Am J Clin Nutr* 1992;55(6):1120-5.
230. Duffield-Lillico AJ, Begg CB. Reflections on the landmark studies of beta-carotene supplementation. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(23):1729-31.
231. Russell RM. The enigma of beta-carotene in carcinogenesis: what can be learned from animal studies. *J Nutr* 2004;134(1):262S-268S.
232. Bendich A. From 1989 to 2001: what have we learned about the "biological actions of beta-carotene"? *J Nutr* 2004;134(1):225S-230S.
233. Paolini M, Abdel-Rahman SZ, Sapone A, Pedulli GF, Perocco P, Cantelli-Forti G, et al. Beta-carotene: a cancer chemopreventive agent or a co-carcinogen? *Mutat Res* 2003;543(3):195-200.
234. Palozza P, Serini S, Di Nicuolo F, Piccioni E, Calviello G. Prooxidant effects of beta-carotene in cultured cells. *Mol Aspects Med* 2003;24(6):353-62.
235. Mayne ST, Lippman SM. Cigarettes: a smoking gun in cancer chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(18):1319-21.
236. Welch RW, Turley E, Sweetman SF, Kennedy G, Collins AR, Dunne A, et al. Dietary antioxidant supplementation and DNA damage in smokers and nonsmokers. *Nutr Cancer* 1999;34(2):167-72.
237. Lotan R. Lung cancer promotion by beta-carotene and tobacco smoke: relationship to suppression of retinoic acid receptor-beta and increased activator protein-1? *J Natl Cancer Inst* 1999;91(1):7-9.

238. Palozza P, Serini S, Maggiano N, Tringali G, Navarra P, Ranelletti FO, et al. beta-Carotene downregulates the steady-state and heregulin-alpha-induced COX-2 pathways in colon cancer cells. *J Nutr* 2005;135(1):129-36.
239. Palozza P, Serini S, Di Nicuolo F, Boninsegna A, Torsello A, Maggiano N, et al. beta-Carotene exacerbates DNA oxidative damage and modifies p53-related pathways of cell proliferation and apoptosis in cultured cells exposed to tobacco smoke condensate. *Carcinogenesis* 2004;25(8):1315-25.
240. Palozza P, Serini S, Torsello A, Di Nicuolo F, Piccioni E, Ubaldi V, et al. Beta-carotene regulates NF-kappaB DNA-binding activity by a redox mechanism in human leukemia and colon adenocarcinoma cells. *J Nutr* 2003;133(2):381-8.
241. Wang XD, Liu C, Bronson RT, Smith DE, Krinsky NI, Russell M. Retinoid signaling and activator protein-1 expression in ferrets given beta-carotene supplements and exposed to tobacco smoke. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(1):60-6.
242. Liu C, Wang XD, Bronson RT, Smith DE, Krinsky NI, Russell RM. Effects of physiological versus pharmacological beta-carotene supplementation on cell proliferation and histopathological changes in the lungs of cigarette smoke-exposed ferrets. *Carcinogenesis* 2000;21(12):2245-53.
243. Raju J, Swamy MV, Cooma I, Patlolla JM, Pittman B, Reddy BS, et al. Low doses of beta-carotene and lutein inhibit AOM-induced rat colonic ACF formation but high doses augment ACF incidence. *Int J Cancer* 2005;113(5):798-802.
244. Kleinjans JC, van Herwijnen MH, van Maanen JM, Maas LM, de Kok TM, Moonen HJ, et al. In vitro investigations into the interaction of beta-carotene with DNA: evidence for the role of carbon-centered free radicals. *Carcinogenesis* 2004;25(7):1249-56.
245. Liu C, Russell RM, Wang XD. Exposing ferrets to cigarette smoke and a pharmacological dose of beta-carotene supplementation enhance in vitro retinoic acid catabolism in lungs via induction of cytochrome P450 enzymes. *J Nutr* 2003;133(1):173-9.
246. Liu C, Russell RM, Wang XD. Alpha-tocopherol and ascorbic acid decrease the production of beta-apo-carotenals and increase the formation of retinoids from beta-carotene in the lung tissues of cigarette smoke-exposed ferrets in vitro. *J Nutr* 2004;134(2):426-30.
247. Palli D, Masala G, Vineis P, Garte S, Saieva C, Krogh V, et al. Biomarkers of dietary intake of micronutrients modulate DNA adduct levels in healthy adults. *Carcinogenesis* 2003;24(4):739-46.

248. Chew BP, Park JS. Carotenoid action on the immune response. *J Nutr* 2004;134(1):257S-261S.
249. Witschi H. Carcinogenic activity of cigarette smoke gas phase and its modulation by beta-carotene and N-acetylcysteine. *Toxicol Sci* 2005;84(1):81-7.
250. Bachmann H, Desbarats A, Pattison P, Sedgewick M, Riss G, Wyss A, et al. Feedback regulation of beta,beta-carotene 15,15'-monooxygenase by retinoic acid in rats and chickens. *J Nutr* 2002;132(12):3616-22.
251. Muhlhofer A, Buhler-Ritter B, Frank J, Zoller WG, Merkle P, Bosse A, et al. Carotenoids are decreased in biopsies from colorectal adenomas. *Clin Nutr* 2003;22(1):65-70.
252. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Meyskens FL, Jr., Omenn GS, et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(23):1743-50.
253. Satia-Abouta J, Patterson RE, King IB, Stratton KL, Shattuck AL, Kristal AR, et al. Reliability and validity of self-report of vitamin and mineral supplement use in the vitamins and lifestyle study. *Am J Epidemiol* 2003;157(10):944-54.
254. Palli D, Masala G, Peluso M, Gaspari L, Krogh V, Munnia A, et al. The effects of diet on DNA bulky adduct levels are strongly modified by GSTM1 genotype: a study on 634 subjects. *Carcinogenesis* 2004;25(4):577-84.
255. Vineis P. Cancer as an evolutionary process at the cell level: an epidemiological perspective. *Carcinogenesis* 2003;24(1):1-6.
256. Schatzkin A, Kipnis V. Could exposure assessment problems give us wrong answers to nutrition and cancer questions? *J Natl Cancer Inst* 2004;96(21):1564-5.
257. Chiuve SE, Giovannucci EL, Hankinson SE, Hunter DJ, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Alcohol intake and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism modify the relation of folate intake to plasma homocysteine. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):155-62.

## **ANNEXES**

ANNEXE 1 : LISTE DES PUBLICATIONS PREPAREES AU COURS DE LA THESE, ET TIRES A PART DE  
CES PUBLICATIONS



**Articles scientifiques présentés dans cette thèse, publiés dans des revues internationales  
à comité de lecture :**

**Touvier M, Boutron-Ruault MC, Volatier JL, Martin A.**

Efficacy and safety of regular vitamin and mineral supplement use in France: results from the ECCA study.

Int J Vitam Nutr Res. 2005 May;75(3):201-9.

**Touvier M, Kesse E, Volatier JL, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC.**

Dietary and cancer-related behaviors of vitamin/mineral dietary supplement users in a large cohort of French women.

Eur J Nutr. 2006.

**Touvier M, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC.**

Dual Association of beta-carotene with risk of tobacco-related cancers in a cohort of French women.

J Natl Cancer Inst. 2005 Sep 21;97(18):1338-44.

**Senesse P, Touvier M, Kesse E, Faivre J, Boutron-Ruault MC.**

Tobacco Use and Associations of  $\beta$ -Carotene and Vitamin Intakes with Colorectal Adenoma Risk.

J Nutr. 2005 Oct;135(10):2468-72.

# Efficacy and Safety of Regular Vitamin and Mineral Supplement Use in France: Results from the ECCA Study

Mathilde Touvier<sup>1</sup>, Marie-Christine Boutron-Ruault<sup>2</sup>, Jean-Luc Volatier<sup>1</sup> and Ambroise Martin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>French Food Safety Agency, Department of Risk Assessment for Nutrition and Food Safety, 27–31 Avenue du Général Leclerc, B.P. 19–94701 Maisons Alfort cedex.

Mathilde Touvier (corresponding author): Tel: +33.1.49.77.38.14; Fax: +33.1.49.77.38.92; m.touvier@afssa.fr

Jean-Luc Volatier: Tel: +33.1.49.77.38.04; jl.volatier@afssa.fr

Ambroise Martin: Tel: +33.1.49.77.73.00; a.martin@afssa.fr

<sup>2</sup>Equipe EBN, iGR, 3 rue C. Desmoulins, 94805 Villejuif, Cedex.

Marie-Christine Boutron-Ruault: Tel: +33.1.42.11.64.66 ; fax: +33.1.42.11.40.00 ; boutron@igr.fr

Received for publication: May 26, 2004; Accepted for publication: October 6, 2004

**Abstract:** This study investigated the prevalence of inadequate micronutrient intake and the proportion of subjects who exceed Tolerable Upper Intake Levels a) with food only, and b) with food+supplements, in a population of French regular supplement users (n=259). Assessment tools were seven-day records for supplements, three-day records for food intake, and a questionnaire about supplement use. Most subjects were recruited in retail outlets that sold supplements. They were recent users of vitamin/mineral supplements, aged over 15 years, and normo-energy reporters. The prevalence (%) of inadequate intake decreased with the inclusion of mean annual supplements, from 68.0 to 54.8 for magnesium, 55.9 to 40.7 for vitamin C, 53.4 to 43.9 for folic acid, 37.5 to 27.5 for iron, and 40.1 to 29.7 for pantothenic acid. Few subjects exceeded upper intake levels when mean annual intake of supplements was considered. When supplement consumption was considered during the studied week only, the proportion of subjects who were in excess of the upper intake levels was higher (maximum: 9.6% for magnesium). Supplement use brought a nutritional benefit for some targeted nutrients. It was not associated with excessive intake in this study, but could become hazardous if the annual frequency of use were to increase.

**Key words:** Dietary supplements; vitamins and minerals; nutrition survey; tolerable upper intake levels; adequate intake

Sponsorship: French Departments of Agriculture (DGAL), Consumption (DGCCRF) and Health (DGS)/French Food Safety Agency.

Abbreviations: EAR: Estimated Average Requirement; UL: Tolerable Upper Intake Level

## Introduction

In the United States and in Australia, dietary supplements are widely used and their consumption is well documented [1–4]. Other studies have investigated supplement use in European countries [5–8]. Several of these surveys demonstrated that vitamin and mineral dietary supplement use could improve nutritional status in cases of insufficient dietary micronutrient intake, but could also be responsible for excessive and potentially toxic levels of intake of some micronutrients [3, 6, 8]. Moreover, many studies have shown correlations between excessive or insufficient nutrient intake and several pathologies [9–11]. The evaluation of nutrient intake from supplements is thus a major public health issue. Very little data on this subject were available in France [12]. The ECCA survey (*Enquête sur les Consommateurs de Compléments Alimentaires*) was set up as the first epidemiological study to assess supplement intake in a sample of users from the general French population. It was conducted in 1998–1999 by the French Research Center for the Study and Observation of Living Conditions (CREDOC), at the request of the French Higher Council for Public Health (CSHPF). The survey was analyzed by the Dietary Surveys Unit at the French Food Safety Agency.

The main objectives of our study were to estimate, for regular supplement users, the proportions of subjects (1) with intakes below the estimated average requirement, and (2) who exceeded Tolerable Upper Intake Levels [13–15], with food intake only and with total intake (food+supplements).

## Subjects and Methods

### Subjects

The ECCA study was conducted from August 1998 to February 1999. As the main objectives of our study were to evaluate the nutritional benefits from consumption and the risks of over-consumption of nutrients in supplement users, a sufficiently large sample of regular supplement users (i.e. those for whom supplement use is likely to make a significant contribution to total intake) was necessary. Considering the low prevalence of supplement consumption in France [16] at the time of the study, a recruitment strategy targeting supplement users was required. For this reason, most subjects were recruited in retail outlets that sold supplements (using market data on retail outlets): 27% at chemists, 23% in supermarkets, 6% at groceries, 4% in dietetic shops, 3% in sport shops, and 38% elsewhere (other public places, street, home). All French regions and area types (urban/rural) were included in the

survey. Of 1600 people contacted, 730 (46%) agreed both to answer the selection questions and had bought dietary supplements at least once during the previous 12 months. A trained interviewer presented colored pictures of some currently used supplements to subjects, while asking selection questions. In order to reduce memory bias, recent users were selected by asking subjects if they had bought any dietary supplements during the previous two weeks. This focus on recent users also increased the probability of selecting regular consumers. Of 436 recent users, 414 (95%) agreed to participate in the whole study.

### Data collection

We assessed nutrient intake using a seven-day record for dietary supplements and a three-day food record. The CI-QUAL food composition table [17] was used for transforming food into nutrient values. Dietary supplement composition was transcribed by the interviewers from supplement labels, either collected from the subjects, or purchased by interviewers, as recommended in previous studies [18]. In our study, we considered as dietary supplements both true dietary supplements and medicinal supplements (supplements considered as pharmaceutical products and mainly composed of vitamins or minerals). A face-to-face questionnaire enabled us to record socio-demographic and anthropometric data, as well as attitudes towards health and nutrition. The questionnaire also assessed subject motivation to purchase supplements, and whether products were bought following medical prescription or advice, or for other reasons.

Trained interviewers checked and corrected the seven-day and three-day records, in the presence of the subjects, at the end of the assessment period. Subjects were excluded from the final study population for the following reasons: age under 15 ( $n = 12$ ); energy underreporting according to the Goldberg criteria [19] ( $n = 98$ ); or no supplement intake at all on the seven-day record ( $n = 4$ ). We additionally excluded those whose supplements did not include any vitamin or mineral (such as amino acids only) on the seven-day record ( $n = 34$ ), and those who used specific curative medicines with very high doses of vitamins or minerals, because Tolerable Upper Intake Levels (ULs) do not apply to these specific cases ( $n = 7$ ). The study population was thus composed of 259 subjects.

Subjects were asked whether or not their dietary supplement use over the previous year had been grouped into periods of at least seven consecutive days. The former ( $n = 173$ ) globally represented the subjects who had taken supplements the most frequently over the previous year. We asked them about the number and duration of the periods of consumption in order to assess the number of days use per year.

## Analysis

### Description of the study population

The study population (regular supplement users,  $n = 259$ ) was first described and compared to the general French population with respect to socio-demographic and behavioral characteristics by bivariate (adjusted for gender) and multivariate unconditional logistic regression analysis. The general population was represented by the INCA survey sample of 1474 adult (15 years or more) normo-energy reporters [20]. This nationally representative population-based nutrition survey was conducted in the same year (1998–1999) as the ECCA study and by the same research team.

### Prevalence of inadequate intake

The proportion of subjects who had intakes below the estimated average requirement (EAR) [9] was calculated for each nutrient. It has been established [21, 22] that this proportion corresponds to an unbiased estimation of the prevalence of inadequate nutrient intake in the studied population.

### Proportion of subjects exceeding Tolerable Upper Intake Levels

The proportion of subjects exceeding Tolerable Upper Intake Levels (ULs) was calculated for each nutrient. As has been done in other European studies [11, 23], we used the European Scientific Committee on Food (SCF) ULs when available [13], otherwise, the American Food and Nutrition Board (FNB) ULs [14, 15] were used. ULs apply to total intake of nutrients (food+supplements), except for magnesium, for which the SCF UL (250 mg/day) only takes into account intakes added to a balanced diet. Thus, for this nutrient, total intakes had to be compared to this UL plus the EAR value, which represents the 'balanced diet'. From 'Nutritional Recommendations for the French Population' [9], we calculated the mean EAR of magnesium for our population, taking into account the age and sex distribution, to be 309 mg per day.

### Methodology for estimation of usual total micronutrient intake (food+supplements), from a short measurement period

The prevalence of inadequate intake and the proportions of subjects exceeding ULs were based on mean daily nutrient intake, calculated both with food intake only, and with total nutrient intake (food+supplements). Total intakes of nutrients could only be calculated for days when supplement and food intakes were recorded simultaneously. Therefore, we based these analyses on the three days during which the subject had to record both supplement and food intakes.

During the seven-day recording period, all subjects declared at least one supplement, since this was an inclusion

criterion. However, during the previous year, only a few subjects had consumed supplements on a daily basis. Daily intakes of supplements, as observed during the short record period, were modulated by the probability of having consumed supplements during a day. For each subject, this probability was his number of days of use over the previous year divided by 365. Therefore, analyses regarding prevalence of inadequate intake and proportions of subjects exceeding ULs were conducted on the 173 subjects for whom the number of days of consumption was assessed.

We also wanted to investigate ('maximal' hypothesis) what the prevalence of inadequate intake and the proportion of subjects exceeding the ULs would be if the frequency of supplement use increased over the year, i.e. if each subject was to consume every week the same amount as during the studied week. Thus the prevalence of inadequate intake and the proportion of excessive intake were also calculated on total intake, but without modulation by the number of days of supplement use over the previous year.

Comparisons with EAR and ULs require knowledge of usual nutrient intake. Therefore, we used a method to extrapolate usual intake at a population level from a short period measurement, such as the three-day records used in this study. For all analyses, the measurement error model proposed by the National Research Council [24] and developed by Nusser et al [25, 26] was applied to observed daily intakes to remove the effects of day-to-day intake variability during a consumption period. This global methodology for the assessment of total (food+supplements) usual intake was proposed by Carriquiry [27].

### Nutrients of interest

Nutrients of interest were magnesium, calcium, iron, vitamins C, D, A (retinol for ULs), B6, B12, folic acid, thiamine, riboflavin, and pantothenic acid. Analyses were not conducted for vitamin E due to a lack of data in the food composition table, nor were analyses conducted for niacin because no information was available in the ECCA study about the form of niacin (nicotinic acid or nicotinamide), whereas ULs require this level of specification.

All results were considered as significant at the 5% level ( $p < 0.05$ ). The SAS software package version 8.0 was used for all statistical analyses.

## Results

### Socio-demographic and behavioral characteristics of the study population

Table I describes our study population of regular supplement users ( $n = 259$ ). This population was compared for socio-demographic and behavioral characteristics to the

INCA survey sample, representative of the general population. The multivariate model globally confirmed results adjusted for gender alone (Table I): as compared to the general population, regular users of supplements were more often women (OR Woman vs. Man = 2.0 [1.4–2.8],  $p < 0.0001$ ); younger (OR = 0.7 [0.6–0.9],  $p$  for linear trend = 0.0009); had a medium-to-high socio-economic status (taking the Student-inactive as the reference group, OR for Employee = 2.1 [1.5–2.9], OR for Executive, High-rank self-employed = 2.4 [1.5–4.1], OR for Manual worker-Farmer = 0.4 [0.2–0.9], global  $p$  value  $< 0.0001$ ); had a lower body mass index (OR  $\geq 25$  vs.  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> = 0.5 [0.3–0.8],  $p = 0.0009$ ); lived alone or in small-sized households (OR = 0.7 [0.6–0.8],  $p$  for linear trend  $< 0.0001$ ); considered their diet as unbalanced (OR Unbalanced vs. Others = 1.7 [1.2–2.4],  $p = 0.0017$ ); and rarely went on a restrictive diet (OR Yes/No = 0.5 [0.3–0.8],  $p = 0.0015$ ).

## Characteristics of supplement use

Vitamin C and magnesium were the most frequently consumed nutrients in supplements. Supplements were more often consumed as a single vitamin or mineral than as multi-vitamins/minerals. The majority of subjects (55%) stated that their supplement use varied according to season and was more intense during the winter. Medicinal supplements represented 55% of the supplements consumed. In the 173 subjects for whom annual intake was estimated, the number of days use per year varied from 7 to 365, the latter concerning 8% of subjects, while 30% took supplements on at least 100 days per year. Thirty-seven percent of the subjects bought supplements following a medical prescription or advice. Twenty-three percent of the subjects took several types of supplement preparations concurrently during the seven-day recording period ("multiple users"). The most

Table I: Socio-demographic and behavioral characteristics of the ECCA population of supplement users (n = 259). Comparison with the INCA survey sample (n = 1474, referent), representative of the general population: Logistic regression analyses adjusted on gender.

	Number of subjects (%)				OR (95% CI)		Global p value
	Supplement users		General population				
Gender							<0.0001
Man	65	(25.1)	672	(45.6)	1		
Woman	194	(74.9)	802	(54.4)	2.5	(1.9–3.4)	
Age					0.6	(0.5–0.8)	<0.0001
15–34 years	128	(49.4)	556	(37.7)			
35–54 years	102	(39.4)	515	(34.9)			
55 years +	29	(11.2)	403	(27.4)			
Occupation							<0.0001
Student or Inactive	99	(39.3)	772	(52.8)	1		
Employee	82	(32.5)	224	(15.4)	2.6	(1.8–3.6)	
Manual worker/Farmer	7	(2.8)	182	(12.4)	0.4	(0.2–0.9)	
Intermediate profession	32	(12.7)	160	(10.9)	1.7	(1.1–2.6)	
Executive/High-rank self-employed	27	(10.7)	87	(6.0)	2.7	(1.7–4.5)	
Artisan/Shopkeeper/Head of firm	5	(2.0)	37	(2.5)	1.3	(0.5–3.3)	
Size of household					0.8	(0.7–0.9)	<0.0001
1 person	61	(23.5)	193	(13.1)			
2 persons	74	(28.6)	457	(31.0)			
3 persons	58	(22.4)	274	(18.6)			
4 persons and more	66	(25.5)	550	(37.3)			
Restrictive diet							0.0002
No	222	(86.4)	1153	(78.2)	1		
Yes	35	(13.6)	321	(21.8)	0.5	(0.3–0.7)	
Perception of the balance of the diet							<0.0001
Balanced or do not know	175	(67.8)	1204	(82.7)	1		
Unbalanced	83	(32.2)	252	(17.3)	2.2	(1.6–3.0)	
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )							<0.0001
<25	223	(86.1)	1023	(69.4)	1		
$\geq 25$	36	(13.9)	451	(30.6)	0.4	(0.3–0.6)	

BMI = reported weight /height\*height.

OR = Odds-Ratio. For example, for gender,  $OR_{women} = [p/(1-p)]_{among\ women} / [p/(1-p)]_{among\ men}$ , with  $p$  = probability of being a supplement user.

CI = Confidence Interval.

For Age and size of household the provided OR corresponds to the linear trend across the studied strata. Linearity was tested with the Likelihood Ratio test and the Akaike criterion.

common motivations for supplement purchase were 1) feeling tired (50.2%), 2) a specific health problem (13.1%), and 3) presumption that the diet was unbalanced (11.2%).

### Prevalence of inadequate intake

Table II presents the mean daily intake and the prevalence of inadequate intake for each nutrient, from food only and from food+supplements. When the contribution from mean annual supplement use was included, the percentage of subjects with intakes below the estimated average requirement (EAR) decreased from 68.0 to 54.8 for magnesium, from 55.9 to 40.7 for vitamin C, from 53.4 to 43.9 for folic acid, from 37.5 to 27.5 for iron, and from 40.1 to 29.7 for pantothenic acid.

When considering supplement consumption without modulation by the number of days use (=“maximal” hypothesis), the prevalence of inadequacy was further reduced to 38.3 for magnesium, 26.4 for vitamin C, and 34.3 for folic acid.

Reduction of the prevalence of inadequate intake was lower for vitamins A, B1, B2, B6, and B12 and calcium (a decrease of less than 10%).

### Proportion of subjects exceeding Tolerable Upper Intake Levels

Table III presents the proportions of subjects exceeding the ULs with food intake alone and with total intake. Very few subjects exceeded ULs with food intake alone or with

Table II: Mean nutrient intake from food only and from food+supplements, prevalence of inadequate intake.

	Estimated average requirement (EAR) <sup>b</sup>	Food only		Food+supplements			
		Mean daily nutrient intake (std) <sup>c</sup>	%<EAR	With mean annual intake of supplements <sup>d</sup>	Mean daily nutrient intake (std) <sup>c</sup>	%<EAR	“Maximal” hypothesis <sup>e</sup>
Magnesium (mg)	340.3 (M15-19) 307.1 (F15-19) 348.6 (M20-74) 298.8 (F20-74) 332 (≥75)	282.8 (76.1)	68.0	308.5 (89.4)	54.8	371.3 (146.2)	38.3
Calcium (mg)	693 (M20-64, F20-54) 924 (Others)	923.8 (307.3)	28.6	943.6 (331.1)	27.7	967.3 (359.1)	26.9
Iron (mg)	10.0 (M15-19) 12.3 (F15-54) 6.9 (M20-74, F55-74) 7.7 (≥75)	12.1 (3.2)	37.5	14.6 (5.8)	27.5	19.3 (13.1)	26.4
Vitamin C (mg)	84.7 (15-74) 92.4 (≥75)	85.8 (44.2)	55.9	118.2 (80.2)	40.7	323.4 (508.4)	26.4
Vitamin D (µg)	3.9 (15-74) 7.7 (≥75)	2.1 (1.3)	–	2.1 (1.4)	–	3.0 (2.9)	–
Vitamin A (µg) (retinol equivalents)	616 (M15-74) 462 (Others)	901.9 (351.0)	8.5	953.8 (397.8)	8.2	1238.0 (739.1)	8.1
Thiamin (mg)	1.0 (M15-74) 0.8 (F15-74) 0.9 (≥75)	1.2 (0.5)	23.4	1.4 (0.6)	16.5	2.1 (1.6)	16.1
Riboflavin (mg)	1.2	1.7 (0.6)	18.2	1.9 (0.7)	14.5	2.6 (1.6)	14.5
Pantothenic acid (mg)	3.9	4.3 (1.3)	40.1	4.8 (1.6)	29.7	7.2 (5.1)	25.4
Vitamin B6 (mg)	1.4 (M15-74) 1.2 (F15-74) 1.7 (≥75)	1.7 (0.7)	21.8	2.1 (1.0)	16.9	4.0 (4.1)	14.4
Folic acid (µg)	254.1 (M≥15, F≥75) 231 (F15-74)	238.4 (71.8)	53.4	257.2 (81.9)	43.9	312.1 (144.8)	34.3
Vitamin B12 (µg)	1.8 (15-74) 2.3 (≥75)	5.2 (2.1)	1.2	5.4 (2.4)	1.2	6.3 (3.6)	1.2

<sup>a</sup> Among the 173 users for whom the number of days of supplement use was assessed over the past year.

<sup>b</sup> For the French population aged 15 years or more. (M=Male, F=female, relevant age range).

<sup>c</sup> The Nusser measurement error model was used to estimate usual intakes.

<sup>d</sup> Supplement use as observed during the record was modulated by the number of days of use over the past year.

<sup>e</sup> “Maximal” hypothesis = no modulation by the number of days of supplement use over the past year.

Prevalence of inadequate intake could not be defined for vitamin D as endogenous synthesis had to be taken into consideration.

total usual consumption, on a mean annual basis. However, when supplement consumption was considered without modulation by the number of days use ("maximal" hypothesis), the proportion of subjects who were in excess of the UL was higher, at 9.6% for magnesium, 1.3 % for retinol (SCF ULs), 1.7% for vitamin C, and 4.5% for iron (FNB ULs).

## Discussion

The first main objective of our study was to evaluate the prevalence of inadequate intake in a population of regular supplement users, with food intake alone and with total nutrient intake. Orders of magnitude for mean daily nutrient intake and prevalence of inadequacy with food intake alone were consistent with those observed in the IN-CA survey, which was representative of the general French population [22]. As the definition of EAR applies to intake over a long period of time, usual intake of supplements must be considered for a proper evaluation of the prevalence of inadequacy. When taking into consideration mean annual intake of supplements (i.e. modulated by the frequency of consumption over the previous year), a reduction of at least 10% in the prevalence of inadequacy

for magnesium, vitamin C, iron, folic acid, and pantothenic acid was observed. This was consistent with the fact that the study population particularly consumed supplements containing these nutrients (especially vitamin C and magnesium). Other studies have also observed a reduction of the prevalence of insufficient intake, linked to supplement use [8]. Furthermore, an additional reduction of the prevalence of inadequacy was observed in the study population for magnesium, vitamin C, and folic acid when considering total intake with supplement use calculated over the studied week only, i.e. without modulating the weekly supplement intake by the frequency of use over the previous year. This "maximal" hypothesis investigates what the reduction of the prevalence of inadequate intake would be if the consumption observed during the record week was typical. This data suggests that if the proportion of subjects consuming supplements on a daily basis was to increase to U.S. levels, i.e. at least 25% of the population [1], the nutritional benefit concerning magnesium, vitamin C, and folic acid could be significant.

Previous work has demonstrated that the EAR was the most appropriate cut-off point for obtaining a non-biased estimate of the prevalence of inadequacy [21]. This method is most accurate if the requirement distribution is symmetrical, if variability in intake is higher than variability in requirement, and if intake and requirement are

Table III: Percentages of subjects exceeding Tolerable Upper Intake Levels (ULs) with food intake only and with total intake.

ULs (per day)		% of subjects exceeding the ULs <sup>a,b</sup>		
		Food intake only	Total intake: food+supplement With mean annual intake of supplements <sup>f</sup>	'Maximal' hypothesis <sup>g</sup>
Magnesium	559 mg <sup>c,e</sup>	0.4	1.3	9.6
Calcium	2500 mg <sup>c</sup>	0.1	0.1	0.2
Iron	45 mg <sup>d</sup>	0.0	0.1	4.5
Vitamin C	2000 mg <sup>d</sup>	0.0	0.0	1.7
Vitamin D	50 µg <sup>c</sup>	0.0	0.0	0.0
Retinol	2600 µg (15-17 years) <sup>f</sup>			
	3000 µg (Adults) <sup>c</sup>			
	1500 µg (Women>50years) <sup>c</sup>	0.1	0.1	1.3
Thiamine	50 mg <sup>d</sup>	0.0	0.0	0.0
Riboflavin	200 mg <sup>d</sup>	0.0	0.0	0.0
Pantothenic acid	500 mg <sup>d</sup>	0.0	0.0	0.0
Vitamin B6	20 mg (15-17 years) <sup>f</sup>			
	25 mg (Adults) <sup>c</sup>	0.0	0.0	0.4
Folic acid	800 µg (15-17 years) <sup>f</sup>			
	1000 µg (Adults) <sup>c</sup>	0.0	0.0	0.2
Vitamin B12	3000 µg <sup>d</sup>	0.0	0.0	0.0

<sup>a</sup> Among the 173 users for whom the number of days of supplement use was assessed over the past year.

<sup>b</sup> The Nusser measurement error model was used to estimate usual intakes.

<sup>c</sup> European SCF Tolerable Upper Intake Levels.

<sup>d</sup> U.S. FNB Tolerable Upper Intake Levels, when SCF ULs are not available.

<sup>e</sup> 559 = 250 (SCF UL, applied to intakes added to a balanced diet) + 309 (mean EAR calculated for our population) mg/day.

<sup>f</sup> Supplement use as observed during the record was modulated by the number of days of use over the past year.

<sup>g</sup> "Maximal" hypothesis = no modulation by the number of days of supplement use over the past year.



independent [21]. These conditions were globally satisfied for all nutrients studied, although less accurately for iron because its distribution is skewed due to a high requirement in a number of menstruating women. Our estimation of inadequacy for iron is thus to be considered with caution.

The other major objective was to assess the proportion of subjects exceeding the Tolerable Upper Intake Levels (ULs) in a population of regular users of supplements. Here also, for a proper evaluation of this proportion, usual intake of supplements must be considered. Even with total intake in the study population, the consumption of supplements did not result in excessive intake when mean annual supplement use was considered. This was due to the limited number of days of use per year by most users. Low risk of excessive intake in a population of supplement users was also reported in Ireland [8]. However, when the "maximal" hypothesis was considered, the proportion of subjects with excessive intake was 9.6% for magnesium, 4.5% for iron, 1.7% for vitamin C, and 1.3% for retinol. This data suggests that if the proportion of subjects consuming supplements on a daily basis was to increase, there could be a real risk of excessive intake. Here again, it was not unexpected in this study to observe excessive intakes of magnesium, vitamin C, and iron, which are nutrients frequently consumed in supplements, and of retinol since its UL is quite low. The fact that high incidence of excesses was observed for magnesium is not too much of a concern, as only mild and reversible gastro-intestinal symptoms have been reported so far with excessive magnesium intake [28]. For this nutrient, SCF ULs only apply to intake "added to a balanced diet". Thus, in order to consider total intake from food and supplements in our evaluation of the proportion of excessive intake, we added the EAR to this UL: the EAR representing the mean of nutritional needs for the population and, therefore, the "balanced diet". Additionally, we checked that if the SCF UL (250 mg/day) was applied to supplement intake alone, results were quite similar: 0.0% of subjects in excess of the ULs with the modulation of supplement consumption by the number of days use per year, and 9.8% of excessive intake without this modulation ("maximal" hypothesis).

For some of the nutrients studied in this paper, the SCF has not established ULs due to insufficient data. In these cases, the FNB ULs were used. This was notably the case for vitamin C and iron. Thus the observed proportions of subjects exceeding the ULs for these nutrients must be considered with caution. Further investigation is requested to better estimate these proportions.

The results for the "maximal" hypothesis illustrate the duality of dietary supplements, as we observed that their use could be associated with substantial nutritional benefit, but also significant risk of excessive intake. Thus, the

challenge for the future should be a more efficient targeting of the use of these products in terms of nutrients and population, in order to maximize nutritional benefit and to minimize risk of excessive consumption.

The major reason given for supplement use was tiredness. This matches with the high consumption of vitamin C, although the effectiveness of vitamin C to reduce tiredness has not been scientifically proven. A reasonable motivation for supplement use, i.e. the perception that the diet was unbalanced, was only the third most common reason, given by only 11% of our subjects. These facts suggest that reasons for supplement use may often be inappropriate, as has been observed in other studies [29, 30]. In this study, single supplements were more frequently consumed than multivitamins/minerals. This has also been described in the Netherlands and Ireland [5, 8], while the opposite was observed in several U.S., Australian, and Danish surveys [4, 31, 32].

Our data suggest that characteristics of supplement use in France as compared to the U.S. are quite different with regard to the intensity of usage and the medical follow-up. In our population, the proportion of multiple supplement users who can be considered as more intense users was smaller than in the U.S. (23% vs. 33%) [33]. Regarding medical follow-up, the proportion of subjects who bought their supplements on prescription or following medical advice was higher in our population than in the U.S. (37% vs. 27%) [34]. Given the fact that excessive supplement use may carry a risk of toxicity, it would be important to maintain and perhaps intensify the follow-up of supplement use by physicians, and to heighten the interest of public health professionals in this topic, as has been proposed by others [3, 35], especially if supplement use were to increase as market data suggests it will.

In the present study the recruitment method allowed regular supplement users to be targeted in the context of low prevalence of supplement use in France [16]. Although the recruitment basis covered the whole of France, our study population was mainly recruited in retail outlets that sold supplements. We must therefore be cautious in extrapolating these results to the entire population of regular supplement users.

Several features are in favor of our having acquired a relatively good representative sample. Firstly, when considering our total population of supplement users, and not vitamin and/or mineral supplement users alone, the share of products consumed was about 75% for vitamins and/or minerals and 25% for other supplements, which matches the market shares observed in France by a marketing survey, the Nielsen panel, in 1996. In addition, our results concerning the comparison of our population of supplement users to the general population were globally consistent with other studies and with marketing data. In our



study, supplement users were more often women, had a medium-to-high socio-economic status, were less affected by excess weight, and were more likely to consider their diet as unbalanced (which shows they are familiar with the concept of "food balance"). This is in agreement with most studies, in which women, subjects with a higher level of education, and subjects with more interest in health and nutrition matters and a healthier lifestyle were all more likely to use supplements [3, 5, 8, 12, 31, 36–43]. However, in our study, users were more likely to be single, young, active adults, who went on restrictive diets less often than the general population. This data suggests that despite their heightened concern with health and nutrition matters, users might be people who think that they do not have the time or the opportunity to manage their diet properly because of their way of life. This "profile" matches marketing targets for supplement use in France (unpublished market data).

In conclusion, the ECCA study provided new information on a major public health issue that was poorly documented in France. Overall, in this study, regular supplement use was associated with a reduction in the prevalence of inadequate intake, especially for magnesium, vitamin C, and folic acid, without resulting in excessive nutrient intake. This survey highlighted the need for further investigation of supplement use in France. Indeed, the supplement market changes very rapidly. It is likely that supplement use has already changed and intensified since 1999. Our results suggest that if the annual frequency of supplement use were to increase, the potential risk of excessive intake could be of concern. Thus, a regular monitoring of supplement consumption is needed to update information on supplement use in the French population. There is also a need for studies of supplement use in France, in specific groups such as children or pregnant women. Indeed, previous work in other countries has identified specific and substantial supplement consumption among these groups [44, 45]. Furthermore, fortified foods, an additional source of certain micronutrients, are becoming more and more widespread on the European market. For this reason, further studies evaluating the prevalence of inadequacy or the risk of excessive intake in a population must take into account not only supplemental and dietary intakes of micronutrients, but also nutrients consumed through fortified foods [23].

## Acknowledgments

The authors thank the members of the Scientific Committee for their participation in setting up the survey. We also thank J. Ireland, L. Lafay, S. Lioret-Suteau, and I. Henkel for their advice and suggestions.

## References

1. Slesinski, M.J., Subar, A.F. and Kahle, L.L. (1996) Dietary intake of fat, fiber and other nutrients is related to the use of vitamin and mineral supplements in the United States: the 1992 National Health Interview Survey. *J. Nutr.* 126, 3001.
2. Stang, J., Story, M.T., Harnack, L. and Neumark-Sztainer, D. (2000) Relationships between vitamin and mineral supplement use, dietary intake, and dietary adequacy among adolescents. *J. Am. Diet. Assoc.* 100, 905.
3. Balluz, L.S., Kieszak, S.M., Philen, R.M. and Mulinare, J. (2000) Vitamin and mineral supplement use in the United States. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Fam. Med.* 9, 258.
4. Worsley, A. and Crawford, D. (1984) Australian dietary supplementation practices. Health and dietary supplements. *Med. J. Aust.* 140, 579.
5. Dorant, E., van den Brandt, P.A., Hamstra, A.M., Feenstra, M.H., Goldbohm, R.A., Hermus, R.J. and Sturmans, F. (1993) The use of vitamins, minerals and other dietary supplements in The Netherlands. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 63, 4.
6. Beitz, R., Mensink, G.B., Fischer, B. and Thamm, M. (2002) Vitamins-dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56, 539.
7. Gregory, J., Foster, K., Tyler, H. and Wiseman, M. (1990) The dietary and nutritional survey of British adults, HMSO, London.
8. Kiely, M., Flynn, A., Harrington, K.E., Robson, P.J., O'Connor, N., Hannon, E.M., O'Brien, M.M., Bell, S. and Strain, J.J. (2001) The efficacy and safety of nutritional supplement use in a representative sample of adults in the North/South Ireland Food Consumption Survey. *Public Health Nutr.* 4, 1089.
9. Martin, A. (2001) Nutritional Recommendations for the French Population. *Sci. Aliments* 21, 309.
10. Hathcock, J.N. (1997) Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am. J. Clin. Nutr.* 66, 427.
11. Meltzer, H.M., Aro, A., Andersen, N.L., Koch, B. and Alexander, J. (2003) Risk analysis applied to food fortification. *Public Health Nutr.* 6, 281.
12. Marques-Vidal, P., Arveiler, D., Evans, A., Montaye, M., Ruidavets, J.B., Haas, B., Yamell, J., Bingham, A., Ferrieres, J., Amouyel, P. and Ducimetiere, P. (2000) Characteristics of male vitamin supplement users aged 50–59 years in France and Northern Ireland: the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 70, 102.
13. Scientific Committee on Food (2000) Guidelines of the Scientific Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80a\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80a_en.pdf).
14. Institute of Medicine (1998) Dietary Reference Intakes for Thiamine, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline, National Academy Press, Washington, D.C.
15. Institute of Medicine (2000) Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids, National Academy Press, Washington D.C.

16. Baudier, F., Rotily, M. and LeBihan, G. (1996) *Baromètre Santé Nutrition*, Editions du CFES, Paris.
17. Favier, J.C., Ireland-Ripert, J., Toque, C. and Feinberg, M. (1995) *Répertoire général des aliments*, Tec&Doc, Paris.
18. Patterson, R.E., Kristal, A.R., Levy, L., McLerran, D. and White, E. (1998) Validity of methods used to assess vitamin and mineral supplement use. *Am. J. Epidemiol.* 148, 643.
19. Goldberg, G.R., Black, A.E., Jebb, S.A., Cole, T.J., Murgatroyd, P.R., Coward, W.A. and Prentice, A.M. (1991) Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur. J. Clin. Nutr.* 45, 569.
20. Volatier, J.L., coord. (2000) *Enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires (INCA)*, Tec&Doc, Paris.
21. Carriquiry, A.L. (1999) Assessing the prevalence of nutrient inadequacy. *Public Health Nutr.* 2, 23.
22. de Lauzon, B. et al. (2004) A Monte-Carlo simulation to validate the EAR cut-point method for assessing the prevalence of nutrient inadequacy at the population level. *Public Health Nutr.* In Press.
23. Flynn, A., Moreiras, O., Stehle, P., Fletcher, R.J., Muller, D.J. and Rolland, V. (2003) Vitamins and minerals: a model for safe addition to foods. *Eur. J. Nutr.* 42, 118.
24. National Research Council (1985) *Nutrient adequacy: assessment using food consumption surveys*, Subcommittee on Criteria for Dietary Evaluation, Washington, D.C.
25. Nusser, S.M., Carriquiry, A.L., Dodd, K.W. and Fuller, W.A. (1996) A semiparametric transformation approach to estimating usual daily intake distribution. *Journal of the American Statistical Association* 91, 1440.
26. Hoffmann, K., Boeing, H., Dufour, A., Volatier, J.L., Telman, J., Virtanen, M., Becker, W. and De Henauw, S. (2002) Estimating the distribution of usual dietary intake by short-term measurements. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56 Suppl 2, S53.
27. Carriquiry, A.L. (2003) Estimation of usual intake distributions of nutrients and foods. *J. Nutr.* 133, 601S.
28. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (1997) *Dietary reference intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride*, National Academy Press, Washington, D.C.
29. Thomsen, P.A., Terry, R.D. and Amos, R.J. (1987) Adolescents' beliefs about and reasons for using vitamin/mineral supplements. *J. Am. Diet. Assoc.* 87, 1063.
30. dos Santos, K.M. and Barros Filho Ade, A. (2002) Beliefs on vitamin and consumption of vitamin supplements among university students in the city of São Paulo. *Arch. Latinoam. Nutr.* 52, 241.
31. Foote, J.A., Murphy, S.P., Wilkens, L.R., Hankin, J.H., Henderson, B.E. and Kolonel, L.N. (2003) Factors associated with dietary supplement use among healthy adults of five ethnicities: the Multiethnic Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 157, 888.
32. Knudsen, V.K., Rasmussen, L.B., Haraldsdottir, J., Ovesen, L., Bulow, I., Knudsen, N., Jorgensen, T., Laurberg, P. and Perrild, H. (2002) Use of dietary supplements in Denmark is associated with health and former smoking. *Public Health Nutr.* 5, 463.
33. Ervin, R.B., Wright, J.D. and Kennedy-Stephenson, J. (1999) Use of dietary supplements in the United States, 1988-94. *Vital Health Stat.* 11, 1.
34. Levy, A.S. and Schucker, R.E. (1987) Patterns of nutrient intake among dietary supplement users: attitudinal and behavioral correlates. *J. Am. Diet. Assoc.* 87, 754.
35. Nesheim, M.C. (1999) What is the research base for the use of dietary supplements?. *Public Health Nutr.* 2, 35.
36. Block, G., Cox, C., Madans, J., Schreiber, G.B., Licitra, L. and Melia, N. (1988) Vitamin supplement use, by demographic characteristics. *Am. J. Epidemiol.* 127, 297.
37. Schellhorn, B., Doring, A. and Stieber, J. (1998) Use of vitamins and minerals all food supplements from the MONICA cross-sectional study of 1994/95 from the Augsburg study region. *Z. Ernährungswiss* 37, 198.
38. Chang, C.H. and Chiang, T.L. (2002) Vitamin/calcium supplement use in Taiwan: findings from the 1994 National Health Interview Survey. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 18, 171.
39. Kato, I., Nomura, A.M., Stemmermann, G.N. and Chyou, P.H. (1992) Vitamin supplement use and its correlates among elderly Japanese men residing on Oahu, HI. *Public Health Rep.* 107, 712.
40. Dwyer, J.T., Garcea, A.O., Evans, M., Li, D., Lytle, L., Hoelscher, D., Nicklas, T.A. and Zive, M. (2001) Do adolescent vitamin-mineral supplement users have better nutrient intakes than nonusers? Observations from the CATCH tracking study. *J. Am. Diet. Assoc.* 101, 1340.
41. Kirk, S.F., Cade, J.E., Barrett, J.H. and Conner, M. (1999) Diet and lifestyle characteristics associated with dietary supplement use in women. *Public Health Nutr.* 2, 69.
42. Harrison, R.A., Holt, D., Pattison, D.J. and Elton, P.J. (2004) Are those in need taking dietary supplements? A survey of 21 923 adults. *Br. J. Nutr.* 91, 617.
43. Shikany, J.M., Patterson, R.E., Agurs-Collins, T. and Anderson, G. (2003) Antioxidant supplement use in Women's Health Initiative participants. *Prev. Med.* 36, 379.
44. Marjamaki, L., Rasanen, M., Uusitalo, L., Ahonen, S., Veijola, R., Knip, M. and Virtanen, S.M. (2004) Use of vitamin D and other dietary supplements by Finnish children at the age of 2 and 3 years. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 74, 27.
45. Hess, S.Y., Zimmermann, M.B., Brogli, S. and Hurrell, R.F. (2001) A national survey of iron and folate status in pregnant women in Switzerland. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 71, 268.

Mathilde Touvier

French Food Safety Agency. Department of risk assessment for nutrition and food safety. 27-31 Avenue du Général Leclerc. B.P. 19-94701 MAISONS ALFORT CEDEX; Tel: +33.1.49.77.38.14; Fax: +33.1.49.77.38.92; m.touvier@afssa.fr

Mathilde Touvier  
Emmanuelle Kesse  
Jean-Luc Volatier  
Françoise Clavel-Chapelon  
Marie-Christine Boutron-Ruault

## Dietary and cancer-related behaviors of vitamin/mineral dietary supplement users in a large cohort of French women

**Summary** *Background* Several epidemiological studies suggested an association between vitamin/mineral dietary supplement use and cancer risk. However, characteristics of supplement users may themselves be related to cancer risk, and therefore could confound

such etiological studies. Very little is known about the characteristics of French supplement users. *Aim of the study* To identify cancer-related behaviors and dietary characteristics of vitamin/mineral supplement users in the E3N cohort of French women. *Methods* Data on supplement use and cancer-related and socio-demographic characteristics were collected by self-administered questionnaires completed by 83,058 women, 67,229 of whom also completed a food frequency questionnaire. Supplement users were compared to non-users by unconditional logistic regression. *Results* Vitamin/mineral supplement users were significantly older and leaner (odds ratio [OR] for BMI  $\geq 30$  vs.  $< 18.5$  kg/m<sup>2</sup> = 0.35, 95% confidence interval [CI] 0.31–0.39), were less often current smokers, had a higher level of education and had more leisure physi-

cal activity. They used more phytoestrogen supplements (OR = 3.95, 95% CI 3.69–4.23), had more often a family history of breast cancer and had more often undergone cancer-screening. Users tended to have a healthier diet: less alcohol, more vegetables, fruit, dairy products, fish and soups. They had higher dietary intakes for most micro-nutrients, fiber and  $\omega 3$  fatty acids, lower fat intake and either similar or lower prevalence of inadequate dietary intake for all relevant nutrients except magnesium. *Conclusions* To avoid major confounding, the lifestyle characteristics of supplement users should be considered in studies investigating the association between supplement use and cancer risk.

**Keywords** dietary supplements – vitamins – minerals – neoplasms – diet

Received: 18 April 2005  
Accepted: 20 October 2005  
Published online: 2 January 2006

M. Touvier · J.-L. Volatier  
AFSSA – French Food Safety Agency  
DERNS/OCA  
Maisons-Alfort, France

E. Kesse · F. Clavel-Chapelon ·  
M.-Ch. Boutron-Ruault (✉)  
INSERM, Equipe E3N, EMT  
Institut Gustave Roussy  
39 rue Camille Desmoulins  
94805 Villejuif Cedex, France  
Tel.: +33-142/116-466  
Fax: +33-142/114-000  
E-Mail: boutron@igr.fr

### Introduction

Supplement use is increasing in France, as in many other countries throughout the world. Several epidemiological studies and randomized clinical trials have suggested that vitamin/mineral dietary supplement use might modulate the risk of several conditions including cancer and cardiovascular disease [1–4], but the results are not consistent and further research is needed. While clinical trials are essential to provide convincing evidence of the effects of supplement use on cancer risk, they have lim-

itations, and observational studies are therefore still playing an important role in this field of investigation. In studies of this type, it is essential to control for confounding factors such as socio-demographic, cancer-related and dietary characteristics. Several studies have suggested associations between these factors and supplement use, especially in the United States [5–20]. However, such investigations are less frequent in Europe [21–26], and there are hardly any data for France [27]. As inter-country differences in the profiles of supplement users could be expected, the relationship between supplement use and several dietary, socio-demographic and

cancer-related factors was investigated in the E3N cohort, a large cohort of French women.

## Subjects and methods

### Subjects

The E3N (Etude Epidémiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, MGEN) prospective cohort was initiated in France in 1990 to study the risk factors for the most frequent sites of cancer in women [28]. The cohort consists of 98,995 women living in France, aged 40 to 65 years at baseline and covered by the MGEN, the national health insurance plan for teachers and co-workers. All study subjects signed an informed consent form, in compliance with the rules of the French National Commission for Computed Data and Individual Freedom (Commission Nationale Informatique et Libertés) from which we obtained approval.

### Data collection

The women completed self-administered mailed questionnaires approximately every 24 months since 1990.

### Dietary supplement use

The 2000 questionnaire asked participants if they took supplements of any of the following nutrients at least 3 times a week: calcium, fluoride, vitamins C, D, E, B-group vitamins, beta-carotene, retinol, folic acid, other vitamins, and other minerals. They were also asked if they took phytoestrogen supplements at least 3 times a week. The questionnaire was completed by 84% of participants ( $n = 83,058$ ).

### Cancer-related behaviors and socio-demographic characteristics

Self-administered questionnaires were used to collect data on socio-demographic characteristics (age, marital status, geographical region, level of urbanization, education, number of children), body mass index (BMI), work-related stress, frequency of cancer screening (mammography, colonoscopy, Hemoccult® test, Pap smear) and medical follow-up (bone densitometry, cholesterol and blood pressure tests) in the previous 3 years, amount of leisure physical activity (converted into minutes per day), smoking status (current/former/never), family history of breast cancer (the most frequent site of cancer in the E3N cohort) in first-degree relatives, and current use of hormone replacement therapy (HRT).

### Dietary data

Dietary data were collected between June 1993 and July 1995 using a two-part self-administered questionnaire. The first part contained questions on the quantity and frequency of consumption of food groups, while the second consisted of qualitative questions, enabling the food groups to be broken down into individual food items. The questionnaire, accompanied by a booklet of photographs for the estimation of portion sizes, assessed dietary consumption of 208 food items, beverages and recipes. Both the questionnaire and the booklet were validated, and reproducibility of the questionnaire was tested after one year [29, 30].

The dietary questionnaire was sent to 95,644 women, with two reminders to non-responders. In all, 77,613 questionnaires (81.1%) were returned. After exclusion of 985 questionnaires because of absence of consent for external health follow-up by the health insurer in the case of dropout, 2050 questionnaires because of mis-coded answers, 8 blank questionnaires, 46 duplicate questionnaires and 1490 questionnaires with extreme values (in the bottom 1% or top 1%) for the ratio between energy intake and required energy (taking into account age, weight and height), 73,034 questionnaires were available for analysis. Daily dietary intakes of macro- and micro-nutrients were estimated using a food composition table derived from the French national database [31]. Responders to the dietary questionnaire are also included in the European Prospective Investigation on Cancer (EPIC) [32].

### Analysis

#### Cancer-related behaviors and socio-demographic characteristics of supplement users

Supplement users and non-users among the 83,058 women who answered the dietary supplement questionnaire were compared on socio-demographic and behavioral characteristics. Missing values for variables with less than 5% of missing values were replaced by the modal value. For other variables with missing values (marital status, 6.4%; work-related stress, 7.1%), a separate class was created for missing values and entered in the models. However, we checked that results were unchanged when subjects with one or more missing values for any variable were excluded from the analyses.

#### Dietary characteristics of supplement users

Analyses of dietary characteristics were based on the 67,229 women for whom supplemental and dietary data was available. Mean intakes of 17 food groups, micro- and macro-nutrients, energy, dietary fiber and alcohol

were calculated for users and non-users of dietary supplements. The proportion of subjects whose daily dietary intake was below the estimated average requirement (EAR) was calculated for each nutrient for users and non-users of supplements. Although this EAR cut-point does not allow to classify an individual as having adequate or inadequate intake, it has been demonstrated that the proportion of subjects below EAR corresponds to an unbiased estimation of the prevalence of inadequate dietary nutrient intake in the studied population [33, 34]. The U.S. Food and Nutrition Board (FNB) values for EAR were used when available [35], i.e. except in the case of calcium and pantothenic acid. For these two nutrients, the French EAR values were used [36]. Prevalence of inadequate intake could not be defined for vitamin D because of endogenous synthesis. Mean intakes of dietary beta-carotene, retinol, vitamins C, D and E, folate and calcium, and prevalence of inadequate intake for

vitamins A, C, E, folate and calcium were also calculated, for users and non-users of the particular nutrient in supplemental form.

Supplement users and non-users were compared in cross-sectional analyses, using unconditional logistic regression models to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). All results were considered significant at the 5% level. The SAS version 8.2 software package was used for all statistical analyses.

## Results

### Cancer-related behaviors and socio-demographic characteristics of supplement users

The study population (n=83,058) is described in Table 1 by supplement use. The average age was

**Table 1** Comparison of supplement users (n = 22,302) and non-users (n = 60,756) on socio-demographic and cancer-related variables

	Non-users (%)	Users (%)	Age-adjusted logistic regression analyses			Multivariate logistic regression analysis <sup>a</sup>		
			OR (95% CI)	p	p for trend <sup>b</sup>	OR (95% CI)	p	p for trend <sup>b</sup>
<b>Age<sup>a</sup></b>				< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001	< 0.0001
< 55.2 years	35.4	27.6	1.00			1.00		
55.2–62.2 years	33.9	32.2	1.22 (1.17–1.27)			1.28 (1.23–1.34)		
> 62.2 years	30.7	40.1	1.68 (1.61–1.74)			1.89 (1.82–1.97)		
<b>Marital status<sup>b</sup></b>				< 0.0001			< 0.0001	
Married or with partner	78.1	73.8	1.00			1.00		
Single	21.9	26.2	1.22 (1.18–1.27)			1.18 (1.14–1.23)		
<b>Geographical region</b>				< 0.0001			< 0.0001	
Paris area	18.1	19.0	1.00			1.00		
Overseas depts/territories/Corsica	0.3	0.4	1.22 (0.95–1.57)			1.23 (0.95–1.60)		
Center	11.5	10.2	0.84 (0.80–0.90)			0.88 (0.83–0.94)		
Mediterranean	13.2	16.4	1.16 (1.10–1.22)			1.12 (1.06–1.19)		
North	7.0	6.5	0.89 (0.83–0.96)			0.99 (0.92–1.06)		
North-East	11.7	11.3	0.94 (0.89–1.00)			1.02 (0.96–1.09)		
North-West	13.9	11.4	0.78 (0.74–0.82)			0.83 (0.78–0.88)		
South-East	10.4	11.6	1.06 (1.00–1.13)			1.05 (0.99–1.12)		
South-West	13.9	13.3	0.90 (0.85–0.95)			0.90 (0.85–0.95)		
<b>Level of urbanization</b>				< 0.0001			0.0089	
≤ 10,000 inhabitants	60.5	57.4	1.00			1.00		
> 10,000 inhabitants	39.5	42.6	1.11 (1.08–1.15)			1.05 (1.01–1.09)		
<b>Number of years of education</b>				< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001	< 0.0001
None	0.7	0.4	1.00			1.00		
5 years	4.0	3.2	1.25 (0.99–1.58)			1.20 (0.94–1.52)		
9 years	8.3	7.9	1.57 (1.25–1.98)			1.41 (1.12–1.78)		
12–14 years	52.8	52.8	1.69 (1.35–2.11)			1.37 (1.09–1.72)		
15–16 years	17.7	17.3	1.79 (1.43–2.24)			1.41 (1.12–1.78)		
≥ 17 years	16.5	18.4	1.92 (1.54–2.40)			1.50 (1.19–1.89)		
<b>Number of children</b>				< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001	< 0.0001
0	19.5	22.4	1.00			1.00		
1	14.3	15.9	0.99 (0.94–1.05)			1.00 (0.95–1.06)		
2	39.3	37.6	0.87 (0.84–0.91)			0.91 (0.87–0.95)		
3	19.7	17.8	0.79 (0.75–0.83)			0.84 (0.80–0.89)		
4	5.3	4.6	0.71 (0.66–0.77)			0.80 (0.74–0.87)		
≥ 5	2.0	1.7	0.64 (0.57–0.72)			0.75 (0.66–0.85)		



Table 1 Continued

	Non-users (%)	Users (%)	Age-adjusted logistic regression analyses			Multivariate logistic regression analysis <sup>g</sup>		
			OR (95% CI)	p	p for trend <sup>h</sup>	OR (95% CI)	p	p for trend <sup>h</sup>
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>				< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001	< 0.0001
< 18.5	2.5	4.2	1.00			1.00		
18.5–24.9	64.9	70.9	0.65 (0.60–0.71)			0.65 (0.60–0.71)		
25–29.9	25.1	20.6	0.47 (0.43–0.51)			0.48 (0.44–0.53)		
≥ 30	7.5	4.3	0.33 (0.30–0.37)			0.35 (0.31–0.39)		
<b>Perception of work-related stress<sup>c</sup></b>				< 0.0001			< 0.0001	
Not or not very stressful	18.3	15.9	1.00			1.00		
Stressful	59.0	57.7	1.12 (1.07–1.17)			1.11 (1.06–1.16)		
Very stressful	22.7	26.4	1.33 (1.26–1.39)			1.31 (1.24–1.38)		
<b>Smoking status</b>				< 0.0001			< 0.0001	
Current smoker	9.8	8.5	1.00			1.00		
Former smoker	25.6	26.3	1.14 (1.07–1.21)			1.17 (1.10–1.25)		
Never smoker	64.6	65.3	1.08 (1.02–1.14)			1.14 (1.08–1.21)		
<b>Leisure physical activity</b>				< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001	< 0.0001
0 min/day	52.0	49.8	1.00			1.00		
< 43 min/day <sup>d</sup>	21.7	22.8	1.14 (1.09–1.18)			1.07 (1.02–1.11)		
≥ 43 min/day	26.2	27.4	1.14 (1.10–1.18)			1.09 (1.05–1.13)		
<b>Current use of hormone replacement therapy</b>				< 0.0001			< 0.0001	
No	47.1	51.2	1.00			1.00		
Yes	52.9	48.8	0.91 (0.88–0.94)			0.91 (0.88–0.94)		
<b>Current use of phytoestrogens</b>				< 0.0001			< 0.0001	
No	97.3	90.4	1.00			1.00		
Yes	2.7	9.6	4.24 (3.96–4.53)			3.95 (3.69–4.23)		
<b>Family history of breast cancer<sup>e</sup></b>				0.001			0.0368	
No	88.0	87.0	1.00			1.00		
Yes	12.0	13.0	1.08 (1.03–1.13)			1.05 (1.00–1.10)		
<b>Mammography<sup>f</sup></b>				< 0.0001			< 0.0001	
No	14.1	12.5	1.00			1.00		
Yes	85.9	87.5	1.26 (1.20–1.32)			1.24 (1.18–1.30)		
<b>Colonoscopy<sup>f</sup></b>				< 0.0001				
No	84.8	80.4	1.00					
Yes	15.2	19.6	1.32 (1.27–1.37)					
<b>Pap smear<sup>f</sup></b>				< 0.0001				
No	24.1	22.5	1.00					
Yes	75.9	77.5	1.24 (1.19–1.29)					
<b>Bone densitometry test<sup>f</sup></b>				< 0.0001				
No	82.6	61.2	1.00					
Yes	17.4	38.8	2.87 (2.77–2.97)					
<b>Cholesterol test<sup>f</sup></b>				< 0.0001				
No	40.8	35.4	1.00					
Yes	59.2	64.6	1.22 (1.19–1.26)					
<b>Blood pressure test<sup>f</sup></b>				< 0.0001				
No	13.6	10.6	1.00					
Yes	86.5	89.4	1.32 (1.25–1.38)					
<b>Hemoccult<sup>®</sup> test<sup>f</sup></b>				< 0.0001				
No	88.1	86.2	1.00					
Yes	11.9	13.8	1.17 (1.11–1.22)					

<sup>a</sup> Cut-off points correspond to tertiles determined on the whole study population

<sup>b</sup> Because of missing values, the proportions of subjects for 'marital status' were calculated on 20,921 supplement users and 56,836 non-users

<sup>c</sup> Because of missing values, the proportions of subjects for 'perception of work-related stress' were calculated on 20,776 supplement users and 56,351 non-users

<sup>d</sup> 43 min/day = median for sportswomen

<sup>e</sup> In first degree relatives (parents, children, brothers and sisters)

<sup>f</sup> In the previous 3 years

<sup>g</sup> The multivariate model was a full model including all variables from the age-adjusted analysis, except colonoscopy, Hemoccult<sup>®</sup> test, Pap smear, bone densitometry, cholesterol and blood pressure tests. Indeed, as there was a strong colinearity among variables related to frequency of cancer-screening/medical follow-up, only 'mammography' (chosen because of specific interest in breast cancer in our cohort) was entered as cancer-screening/medical follow-up variable in the multivariate model

<sup>h</sup> Tests for linear trend were performed using the ordinal score on categories of each variable

60.7 ± 6.8 years for supplement users and 59.2 ± 6.5 years for non-users. The proportion of subjects who took supplementation was 12.5% for calcium, 0.6% for fluoride, 6.3% for vitamin C, 5.5% for vitamin E, 4.4% for vitamin D, 3.7% for B-group vitamins except folic acid, 3.1% for retinol, 2.5% for beta-carotene, 1% for folic acid, 11.8% for other minerals and 1.9% for other vitamins. Overall, supplement users represented 26.9% of the study population, 90.8% of the women were post-menopausal, and 42.5% were retired, a characteristic associated with higher supplement use ( $p < 0.05$ ). However, the association was not significant after adjustment for age.

As compared to non-users, users were more likely to be older, to live alone, to have no or few children, to live in the Mediterranean region and to live in cities of more than 10,000 inhabitants. Supplement users were less likely to live in Central, North-West or South-West France. They more often perceived their work as stressful. They tended to have a higher level of education and a lower BMI. They were more often former or never smokers and more often engaged in leisure physical activity. Women who took supplements were more likely to have had a family history of breast cancer. They were also more likely to have had a mammography, a colonoscopy, a Pap smear, a bone densitometry test, a Hemocult® test, or a cholesterol or blood pressure test in the previous 3 years. They took less HRT and more phytoestrogen supplements than non-users of vitamin/mineral supplements.

As there was a strong colinearity among variables related to frequency of cancer-screening/medical follow-up, only 'mammography' (chosen because of specific interest in breast cancer in our cohort) was entered in the multivariate model. All variables remained significant in the multivariate model (Table 1).

Calcium and vitamin D supplements are probably often medically prescribed for specific prevention or treatment of osteoporosis in this population of women aged about 60. Thus, calcium or vitamin D users may not have all the characteristics of typical supplement users. The analyses were therefore also performed excluding users of calcium and/or vitamin D only. Analysis of the remaining 76,205 women (20.3% of supplement users) gave similar results (data not tabulated), except for family history of breast cancer and current use of HRT, both of which were no longer statistically significant, with ORs of 1.01 (95% CI 0.96–1.07) and 0.98 (95% CI 0.95–1.02) respectively.

### ■ Dietary characteristics of supplement users

Supplement users were more likely to follow a restrictive diet to lose weight (age-adjusted OR = 1.10, 95% CI 1.02–1.18,  $p = 0.0091$ ), or to be vegetarians (age-adjusted

OR = 2.52, 95% CI 2.01–3.16,  $p < 0.0001$ ), as compared to non-users.

Table 2 presents the comparison of supplement users and non-users on the consumption of 17 food groups, by logistic regression analysis adjusted for age and energy intake. Users of dietary supplements ate less meat and potatoes and drank less alcohol than non-users. They also ate more vegetables, fruit, dairy products, fish, soup, sugar and confectionary and drank more soft drinks (except sodas). Results without adjustment for energy were similar (not tabulated).

Table 3 presents the results of the comparison of supplement users and non-users on dietary nutrient intake, by logistic regression analysis adjusted for age and energy intake. Overall, supplement users had higher dietary intakes of beta-carotene, thiamin, pantothenic acid, vitamins B6, C and D, folate, calcium, iron, phosphorus,  $\omega 3$  fatty acids, total and simple carbohydrates and dietary fiber than non-users. On the other hand, they had lower intakes of retinol, niacin, vitamin B12, magnesium, alcohol, starch, proteins, total lipids, saturated, poly-unsaturated and  $\omega 6$  fatty acids. Results without adjustment for energy intake were similar, except for proteins, which became statistically non-significant (data not tabulated). Users of beta-carotene, vitamin C, vitamin D or folic acid supplements had a higher dietary intake for the nutrient in question.

Table 4 presents the comparison of the prevalence of inadequacy of dietary nutrient intake between supplement users and non-users, by logistic regression analysis adjusted for age and energy. Overall, after adjustment for age and energy, prevalence of inadequacy was statistically significantly lower in supplement users compared with non-users for calcium, vitamins C and B6, folate and thiamin, and higher for magnesium, riboflavin, niacin and vitamin B12. However, for the latter three nutrients, the prevalence of inadequacy was very low (less than 5%) for both users and non-users. Users of folic acid or calcium supplements had a significantly lower prevalence of inadequate dietary intake for the nutrient in question. Results without adjustment for energy intake were similar, except in the case of thiamin for supplement users in general, and of calcium for users of calcium supplements (these results were non-significant in models without adjustment for energy, data not tabulated).

Stability of supplement use as assessed by a similar question two years later was quite good: 73.3% of the users were still consumers, while only 21.8% of non-users became consumers.

### Discussion

About 27% of subjects in the E3N sample were vitamin or mineral supplement users, as defined here as in sim-

**Table 2** Comparison of supplement users (n = 17,998) and non-users (n = 49,231) by tertiles of daily food intake, using logistic regression analysis adjusted for age and energy intake<sup>a</sup>

	Non-users		Users		OR T2 <sup>b</sup> (95% CI T2)	OR T3 <sup>b</sup> (95% CI T3)	p for trend
	Mean (g/day)	±SD	Mean (g/day)	±SD			
Potatoes	64.2	48.8	61.3	49.3	0.91 (0.87–0.95)	0.85 (0.81–0.89)	< 0.0001
Vegetables	281.4	133.7	290.6	138.8	1.07 (1.03–1.12)	1.13 (1.08–1.18)	< 0.0001
Dried vegetables	18.7	21.5	19.3	22.8	1.00 (0.96–1.04)	1.08 (1.04–1.13)	0.0004
Fruits	262.5	163.8	279.7	174.9	1.06 (1.02–1.11)	1.16 (1.11–1.21)	< 0.0001
Dairy products	315.0	198.0	321.6	207.7	0.99 (0.95–1.03)	1.07 (1.02–1.11)	0.0037
Cereals	209.5	102.3	206.8	103.3	0.99 (0.95–1.04)	0.98 (0.94–1.03)	0.5056
Meat	108.4	57.7	101.1	56.8	0.89 (0.85–0.92)	0.76 (0.72–0.79)	< 0.0001
Fish	36.9	26.5	38.8	28.1	1.05 (1.01–1.10)	1.16 (1.12–1.22)	< 0.0001
Eggs	26.0	21.4	25.6	21.6	0.99 (0.95–1.03)	0.98 (0.94–1.02)	0.3819
Fats	16.4	10.2	16.3	10.0	1.01 (0.96–1.05)	1.02 (0.98–1.07)	0.4115
Sugar and confectionary	39.4	31.9	40.1	32.1	1.08 (1.04–1.13)	1.11 (1.06–1.16)	< 0.0001
Cakes/biscuits	38.1	35.2	38.0	35.7	1.03 (0.99–1.08)	1.03 (0.98–1.07)	0.2474
Sodas <sup>c</sup>	9.5	45.2	8.9	42.7	1.06 (1.00–1.13)	0.99 (0.93–1.05)	0.7768
Soft drinks (except sodas)	1387.3	645.9	1440.3	681.7	1.06 (1.01–1.10)	1.22 (1.17–1.27)	< 0.0001
Alcoholic drinks	130.4	169.8	122.5	164.1	0.98 (0.94–1.03)	0.90 (0.86–0.94)	< 0.0001
Condiments and sauces	25.0	13.1	24.9	13.2	1.01 (0.96–1.05)	1.05 (1.00–1.09)	0.0522
Soups	109.4	111.2	119.1	115.9	1.05 (1.01–1.10)	1.14 (1.09–1.19)	< 0.0001

<sup>a</sup> The probability of being a supplement user is modeled

<sup>b</sup> T2 = tertile 2 of the food group, T3 = tertile 3. Reference = tertile 1

<sup>c</sup> Because of the high percentage of non-consumers, it was not possible to obtain balanced tertiles for this variable. The population was therefore split into 3 groups: Non-consumers (81.3%)/Consumption < 19.70g/day (8.7%)/Consumption ≥ 19.70g/day (10%). 19.7g/day being the median of consumption among soda consumers

ilar cross-sectional studies, i.e. at least 3 times a week [6, 7]; the proportion remained as high as 20% when women who took only calcium and/or vitamin D supplements were excluded. Very few data are available on the prevalence of dietary supplement use in the general French population. A 2002 study based on a representative sample of French adults of all ages and both sexes reported that approximately 10% of the subjects had taken at least one vitamin-mineral supplement in the 2 weeks before the interview [37]. Two factors may account for the higher proportion of supplement users in the E3N cohort. First, the subjects in the E3N study are women, are older and are well educated, three characteristics that are strong predictors of supplement use [11, 12]. Secondly, supplement users are more likely to be interested in health matters and are therefore more likely to participate in a large cohort study on cancer risk. As expected, even in the E3N sample, supplement use was lower than in some other countries, especially the United States, where over 40% of people use supplements [11, 38] and 34% took daily vitamin or mineral supplements in 2000 [16]. Calcium was the most frequently used nutrient, which is consistent with the fact that our population of women aged about 60 was likely to require calcium supplementation for the prevention or treatment of osteoporosis.

Several socio-demographic characteristics and cancer-related behaviors were significantly related to dietary supplement use in our study. Users of dietary supplements tended to have a healthier lifestyle than non-users, as already described in other countries. In agreement with our findings, many studies have reported that supplement users tended to have a lower BMI, to be engaged in more leisure physical activity and were more likely to be former or non-smokers rather than current smokers [8, 20–22, 25, 27, 39–41]. Several studies in other countries also found that supplement users were older, had a higher level of education and were more likely to consider their job as stressful [6, 9, 11, 12, 27, 39, 41]. Previous studies in other countries also reported that women who took supplements were more likely to have had a family history of breast cancer and to have a higher frequency of medical follow-up/cancer-screening [5, 6, 8, 39].

Several studies in the United States noted a positive association between HRT and dietary supplement use [5, 8]. We observed the opposite in our study, mostly because HRT use was inversely related to calcium and/or vitamin D intake. Indeed, the inverse relationship observed between supplement use and HRT ceased to be statistically significant when users of calcium and/or vitamin D only were excluded. This is consistent with



**Table 3** Comparison of supplement users and non-users by tertiles of daily energy and dietary nutrient intake (n = 67,229), using logistic regression analysis adjusted for age and energy intake<sup>a</sup>

	Non-users		Users		ORT2 <sup>b</sup> (95% CI T2)	ORT3 <sup>b</sup> (95% CI T3)	p for trend
	Mean	±SD	Mean	±SD			
<b>Overall use of supplements</b>					<b>OR for supplement use</b>		
Energy (kcal)	2113.5	553.1	2094.6	552.3	0.99 (0.95–1.03)	0.99 (0.95–1.03)	0.5736
Alcohol (g)	11.3	14.2	10.6	13.6	0.98 (0.94–1.02)	0.89 (0.85–0.93)	< 0.0001
Total carbohydrates (g)	230.6	73.2	232.0	73.8	1.08 (1.03–1.13)	1.20 (1.13–1.28)	< 0.0001
Simple carbohydrates (g)	100.2	35.0	103.3	36.3	1.13 (1.08–1.18)	1.34 (1.27–1.40)	< 0.0001
Starch (g)	124.4	51.9	122.4	51.9	0.95 (0.91–1.00)	0.94 (0.89–0.99)	0.0169
Fibers (g)	24.0	7.7	24.8	8.1	1.16 (1.11–1.21)	1.37 (1.31–1.45)	< 0.0001
Proteins (g)	91.5	25.5	90.4	25.5	0.98 (0.93–1.02)	0.93 (0.88–0.99)	0.0232
Total lipids (g)	89.3	27.5	87.7	27.4	0.93 (0.89–0.98)	0.88 (0.83–0.94)	0.0001
Saturated fatty acids (g)	35.8	12.9	34.8	12.8	0.90 (0.86–0.95)	0.85 (0.81–0.91)	< 0.0001
Mono unsaturated fatty acids (g)	32.0	10.6	31.8	10.7	0.97 (0.93–1.02)	1.03 (0.98–1.10)	0.2834
Poly unsaturated fatty acids (g)	16.0	6.4	15.5	6.3	0.91 (0.87–0.95)	0.84 (0.80–0.88)	< 0.0001
ω6 fatty acids (g)	14.2	6.1	13.7	5.9	0.90 (0.86–0.94)	0.84 (0.80–0.88)	< 0.0001
ω3 fatty acids (g)	1.5	0.6	1.5	0.6	1.03 (0.99–1.08)	1.09 (1.04–1.15)	0.0006
Beta-carotene (μg)	3926.4	1733.6	4105.4	1799.4	1.10 (1.05–1.14)	1.21 (1.16–1.27)	< 0.0001
Retinol (μg)	1166.4	1123.8	1140.0	1150.5	0.87 (0.84–0.91)	0.89 (0.85–0.93)	< 0.0001
Thiamin (mg)	1.3	0.4	1.3	0.4	1.06 (1.01–1.11)	1.26 (1.19–1.33)	< 0.0001
Riboflavin (mg)	2.2	0.7	2.2	0.7	0.98 (0.94–1.03)	1.04 (0.99–1.10)	0.0808
Niacin (mg)	24.9	9.8	24.0	9.7	0.87 (0.83–0.91)	0.82 (0.78–0.86)	< 0.0001
Pantothenic acid (mg)	5.6	1.6	5.6	1.6	1.06 (1.01–1.11)	1.21 (1.15–1.28)	< 0.0001
Vitamin B6 (mg)	1.8	0.5	1.8	0.5	1.09 (1.04–1.14)	1.30 (1.23–1.37)	< 0.0001
Folate (μg)	406.0	117.7	414.7	121.6	1.11 (1.06–1.16)	1.27 (1.21–1.33)	< 0.0001
Vitamin B12 (μg)	8.1	5.1	8.0	5.2	0.92 (0.88–0.96)	0.93 (0.89–0.97)	0.0012
Vitamin C (mg)	138.3	60.3	146.4	65.2	1.10 (1.06–1.15)	1.28 (1.23–1.34)	< 0.0001
Vitamin D (μg)	2.6	1.3	2.6	1.3	1.02 (0.98–1.07)	1.11 (1.06–1.16)	< 0.0001
Vitamin E (mg)	14.2	5.9	14.1	5.8	1.03 (0.99–1.08)	0.99 (0.94–1.03)	0.5577
Calcium (mg)	1011.4	355.8	1025.6	367.6	1.06 (1.02–1.11)	1.14 (1.09–1.20)	< 0.0001
Iron (mg)	13.9	3.8	14.0	3.9	1.07 (1.02–1.13)	1.26 (1.18–1.34)	< 0.0001
Magnesium (mg)	424.6	142.3	418.1	142.6	0.93 (0.89–0.98)	0.91 (0.87–0.96)	0.0002
Phosphorus (mg)	1391.7	385.6	1394.0	392.1	1.07 (1.02–1.12)	1.19 (1.12–1.26)	< 0.0001
<b>Supplemental use of the specific nutrient</b>					<b>OR for supplemental use of the specific nutrient</b>		
Beta-carotene (μg)	3968.5	1748.5	4201.2	1918.3	1.04 (0.92–1.18)	1.32 (1.17–1.49)	< 0.0001
Retinol (μg)	1158.7	1126.0	1178.9	1281.8	0.90 (0.80–1.00)	0.90 (0.81–1.01)	0.0825
Folate (μg)	408.1	118.7	429.8	133.8	1.21 (0.98–1.48)	1.67 (1.34–2.07)	< 0.0001
Vitamin C (mg)	139.8	61.2	151.2	68.9	1.14 (1.05–1.24)	1.50 (1.38–1.62)	< 0.0001
Vitamin D (μg)	2.6	1.3	2.7	1.4	1.11 (1.01–1.22)	1.17 (1.06–1.29)	0.0014
Vitamin E (mg)	14.2	5.9	14.1	5.9	1.02 (0.93–1.10)	0.97 (0.89–1.06)	0.5433
Calcium (mg)	1017.3	359.7	1000.1	354.1	1.04 (0.98–1.10)	0.98 (0.92–1.04)	0.5162

<sup>a</sup> The probability of being a supplement user is modeled; <sup>b</sup> T2 = tertile 2 of the food group, T3 = tertile 3. Reference = tertile 1

previous findings that HRT use protects against osteoporosis [42], thus reducing the need for calcium supplementation. Except for this point and for family history of breast cancer (which became non-significant due to a loss of power), the profile of supplement users was similar when including or excluding calcium/vitamin D only users.

Users of dietary supplements tended to have a healthier diet than non-users: they drank less alcohol and ate

more vegetables, fruit, dairy products, fish and soup. Even without considering supplements, they had higher dietary intakes for many vitamins and minerals, fiber, and ω3 fatty acids and a lower fat intake. They were also more likely to be involved in specific diets such as vegetarianism (1.1% in supplement users vs. 0.5% in non-users). Higher sugar intake was the only aspect not consistent with a healthier dietary pattern, but in agreement with a previously published study [22]. As far as nutri-

**Table 4** Comparison of the prevalence of dietary nutrient inadequacy between supplement users and non-users (n = 67,229) by logistic regression analysis adjusted for age and energy intake<sup>a</sup>

	Prevalence of inadequacy <sup>b</sup> (%)		OR (95 % CI)	p
	Non-users	Users		
Overall use of supplements			OR for inadequacy <sup>c</sup>	
Total vitamin A	1.05	1.14	1.07 (0.91–1.26)	0.4108
Thiamin	12.55	12.59	0.94 (0.88–0.99)	0.0260
Riboflavin	0.44	0.64	1.36 (1.08–1.70)	0.0091
Niacin	3.64	4.54	1.21 (1.10–1.32)	< 0.0001
Pantothenic acid	12.12	12.15	0.95 (0.90–1.01)	0.1220
Vitamin B6	13.94	13.40	0.90 (0.85–0.96)	0.0004
Folate	23.55	21.74	0.87 (0.83–0.91)	< 0.0001
Vitamin B12	1.28	1.81	1.38 (1.20–1.58)	< 0.0001
Vitamin C	5.31	4.59	0.87 (0.80–0.95)	0.0010
Vitamin E	40.49	40.84	1.00 (0.96–1.03)	0.8317
Calcium <sup>e</sup>	35.60	36.48	0.89 (0.86–0.93)	< 0.0001
Iron	0.08	0.14	1.59 (0.96–2.62)	0.0702
Magnesium	9.69	10.66	1.08 (1.02–1.15)	0.0129
Phosphorus	0.38	0.46	1.13 (0.87–1.47)	0.3497
Supplemental use of the specific nutrient			OR for inadequacy <sup>d</sup>	
Total vitamin A	1.07	1.14	1.04 (0.74–1.47)	0.8194
Folate	23.10	19.10	0.70 (0.56–0.86)	0.0009
Vitamin C	5.12	5.04	0.98 (0.85–1.13)	0.7762
Vitamin E	40.53	41.37	1.00 (0.93–1.08)	0.9381
Calcium <sup>e</sup>	35.00	41.70	0.95 (0.90–1.00)	0.0439

<sup>a</sup> The probability of dietary nutrient intake below the estimated average requirement (EAR) is modeled (corresponding to the prevalence of dietary nutrient inadequacy at the population level)

<sup>b</sup> U. S. Food and Nutrition Board EARs were used when available and French EARs were used in other cases (i. e., for calcium and pantothenic acid)

<sup>c</sup> Reference = non-supplement user

<sup>d</sup> Reference = non-supplement user of the nutrient in question

<sup>e</sup> Crude prevalences of inadequate intake given in columns 2 and 3 are not adjusted for age nor for energy, whereas ORs from the logistic regression analysis (column 4) are adjusted for these two variables. This explains the apparent inconsistency for calcium between ORs and crude prevalences of inadequacy

ents with a relevant prevalence of inadequate intake (> 5%) were concerned, dietary inadequacy was higher among supplement users only for magnesium and was either similar or lower (for calcium, vitamin C, B6, folate and thiamin) for other nutrients, after adjustment for age and energy. Most studies in other countries have reported that supplement users had a healthier diet than non-users, and thus that they might be less likely to need nutrient supplementation [6, 11, 13, 14, 22, 23, 26, 43]. Dietary supplement use was also associated with vegetarianism in previous studies [15, 22]. The dietary restrictions implicit in vegetarian diets might explain the greater likelihood of use of dietary supplements in a particularly health conscious group, because of concerns about nutrient adequacy.

It has been demonstrated that the EAR was the most appropriate cut-off point for obtaining a non-biased estimate of the prevalence of nutrient inadequacy [33]. This method is most accurate if the requirement distribution is symmetrical, the variability in intake is greater

than the variability in requirement, and intake and requirement are independent [33]. These conditions were globally satisfied for all the studied nutrients, although less accurately so for iron, particularly because of limitations of the symmetry condition. Our estimation of dietary inadequacy for iron should therefore be considered with caution. Accuracy of the measurement of the prevalence of inadequacy also depends on the quality of dietary data. We used a detailed and validated qualitative and quantitative questionnaire, with special care in the estimation of portion size. Besides, we were more concerned with comparing users and non-users than with providing a precise estimate of prevalence of inadequacy.

Several studies have noted that both fortified foods and vitamin/mineral dietary supplements could improve the nutritional status in case of insufficient dietary micronutrient intake, but could also be responsible for excessive and potentially toxic levels of intake for some micronutrients [23, 44–47]. The characteristics of

supplement users are therefore of great interest with a view to surveillance, especially their already higher intakes of most micro-nutrients from food. It was interesting to note that the characteristics of supplement users were similar to those observed in other countries (including on representative samples), as inter-country differences in the profiles of supplement users could have been expected. Although our study primarily involved teachers, who have a higher level of education and a healthier lifestyle than the general female population of the same age, it provided important information for surveillance purposes, given the paucity of data available on this subject for France.

Our results suggest that the profiles of supplement users are quite similar across different countries, regardless of the level of supplement use in the general population. They demonstrate the need to carefully control for many variables when investigating the association between dietary supplement use and chronic conditions such as cancer, one of the objectives of the E3N cohort. There are many ways in which the observed associations could confound studies of supplement use and cancer risk. Cancer screening can lead to over-estimation of incidence by detecting early lesions, but also to reduced mortality by affecting the stage at which the disease is diagnosed. For example, as supplement users were more likely to have had a mammography, further

studies on supplement use and breast cancer incidence or mortality should carefully adjust for frequency of mammography. A 'healthy supplement user effect' (higher physical activity, lower tobacco use, healthy dietary pattern, etc.) might also be defined, which could lead to the erroneous conclusion of an inverse association between supplement use and cancer or cardiovascular disease. On the other hand, supplements may exert real protective or deleterious effects on cancer risk, and therefore act as confounding factors in analyses of the link between cancer and different exposures, such as physical activity, tobacco use, or dietary intake. To avoid major confounding, it is therefore essential that studies investigating the association between chronic disease and environmental factors including diet and supplements take into account the dietary and lifestyle characteristics of supplement users.

**Acknowledgements** The authors are indebted to all participants for providing the data. They are grateful to Lyan Hoang, Maryvonne Niravong, and Marie Fangon for their technical assistance; to all members of the E3N group; and to Garth Evans for his assistance with the English.

The work was supported by the French Food Safety Agency, the French League against Cancer, the European Community, the 3M Company, the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, the Institut Gustave Roussy and the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

## References

1. Patterson RE, White E, Kristal AR, et al. (1997) Vitamin supplements and cancer risk: the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 8:786–802
2. Nissen SB, Tjonneland A, Stripp C, et al. (2003) Intake of vitamins A, C, and E from diet and supplements and breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 14:695–704
3. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, et al. (1998) Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 279:359–364
4. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, et al. (2004) Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 364:1219–1228
5. White E, Patterson RE, Kristal AR, et al. (2004) Vitamin And Lifestyle cohort study: study design and characteristics of supplement users. *Am J Epidemiol* 159:83–93
6. Patterson RE, Neuhauser ML, White E, et al. (1998) Cancer-related behavior of vitamin supplement users. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7:79–81
7. Neuhauser ML, Kristal AR, Patterson RE, et al. (2001) Dietary supplement use in the Prostate Cancer Prevention Trial: implications for prevention trials. *Nutr Cancer* 39:12–18
8. Hoggatt KJ, Bernstein L, Reynolds P, et al. (2002) Correlates of vitamin supplement use in the United States: data from the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 13:735–740
9. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, et al. (2002) Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 287:337–344
10. Rock CL, Newman V, Flatt SW, et al. (1997) Nutrient intakes from foods and dietary supplements in women at risk for breast cancer recurrence. The Women's Healthy Eating and Living Study Group. *Nutr Cancer* 29:133–139
11. Slesinski MJ, Subar AF, Kahle LL (1996) Dietary intake of fat, fiber and other nutrients is related to the use of vitamin and mineral supplements in the United States: the 1992 National Health Interview Survey. *J Nutr* 126:3001–3008
12. Ervin RB, Wright JD, Kennedy-Stephenson J (1999) Use of dietary supplements in the United States, 1988–1994. *Vital Health Stat* 11:1–14
13. Lyle BJ, Mares-Perlman JA, Klein BE, et al. (1998) Supplement users differ from nonusers in demographic, lifestyle, dietary and health characteristics. *J Nutr* 128:2355–2362
14. Houston DK, Johnson MA, Daniel TD, et al. (1997) Health and dietary characteristics of supplement users in an elderly population. *Int J Vitam Nutr Res* 67:183–191
15. Frank E, Bendich A, Denniston M (2000) Use of vitamin-mineral supplements by female physicians in the United States. *Am J Clin Nutr* 72:969–975
16. Millen AE, Dodd KW, Subar AF (2004) Use of vitamin, mineral, nonvitamin, and nonmineral supplements in the United States: The 1987:1992, and 2000 National Health Interview Survey results. *J Am Diet Assoc* 104:942–950

17. Stang J, Story MT, Harnack L, et al. (2000) Relationships between vitamin and mineral supplement use, dietary intake, and dietary adequacy among adolescents. *J Am Diet Assoc* 100: 905–910
18. Dwyer JT, Garcea AO, Evans M, et al. (2001) Do adolescent vitamin-mineral supplement users have better nutrient intakes than nonusers? Observations from the CATCH tracking study. *J Am Diet Assoc* 101:1340–1346
19. Shikany JM, Patterson RE, Agurs-Collins T, et al. (2003) Antioxidant supplement use in Women's Health Initiative participants. *Prev Med* 36:379–387
20. Foote JA, Murphy SP, Wilkens LR, et al. (2003) Factors associated with dietary supplement use among healthy adults of five ethnicities: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol* 157: 888–897
21. Harrison RA, Holt D, Pattison DJ, et al. (2004) Are those in need taking dietary supplements? A survey of 21923 adults. *Br J Nutr* 91:617–623
22. Kirk SF, Cade JE, Barrett JH, et al. (1999) Diet and lifestyle characteristics associated with dietary supplement use in women. *Public Health Nutr* 2:69–73
23. Kiely M, Flynn A, Harrington KE, et al. (2001) The efficacy and safety of nutritional supplement use in a representative sample of adults in the North/South Ireland Food Consumption Survey. *Public Health Nutr* 4:1089–1097
24. Dorant E, van den Brandt PA, Hamstra AM, et al. (1993) The use of vitamins, minerals and other dietary supplements in The Netherlands. *Int J Vitam Nutr Res* 63:4–10
25. Knudsen VK, Rasmussen LB, Haraldsdottir J, et al. (2002) Use of dietary supplements in Denmark is associated with health and former smoking. *Public Health Nutr* 5:463–468
26. Gregory J, Foster K, Tyler H, et al. (1990) The dietary and nutritional survey of British adults. HMSO, London
27. Marques-Vidal P, Arveiler D, Evans A, et al. (2000) Characteristics of male vitamin supplement users aged 50–59 years in France and Northern Ireland: the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. *Int J Vitam Nutr Res* 70:102–109
28. Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C, et al. (1997) E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale. *Eur J Cancer Prev* 6:473–478
29. van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, et al. (1997) Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol* 26: S128–S136
30. Lucas F, Niravong M, Villemainot S, et al. (1995) Estimation of food portion size using photographs: validity, strengths, weaknesses and recommendations. *J Human Nutr Dietetics* 8:65–74
31. Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, et al. (1995) Répertoire général des aliments. Table de composition (Food composition table) CIQUAL-REGAL. TecandDoc/Lavoisier/INRA, Paris
32. Riboli E (1992) Nutrition and cancer: background and rationale of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Oncol* 3:783–791
33. Carriquiry AL (1999) Assessing the prevalence of nutrient inadequacy. *Public Health Nutr* 2:23–33
34. de Lauzon B, Volatier JL, Martin A (2004) A Monte-Carlo simulation to validate the EAR cut-point method for assessing the prevalence of nutrient inadequacy at the population level. *Public Health Nutr* 7:893–900
35. Institute of Medicine (2004) Dietary reference intakes: guiding principles for nutrition labeling and fortification. *Nutr Rev* 62:73–79
36. Martin A (2001) Nutritional Recommendations for the French Population. *Sci Aliments* 21:309–458
37. Guilbert P, Perrin-Escalon H (2004) Baromètre Santé Nutrition 2002. IN-PES, Saint-Denis
38. Blendon RJ, DesRoches CM, Benson JM, et al. (2001) Americans' views on the use and regulation of dietary supplements. *Arch Intern Med* 161:805–810
39. Chang CH, Chiang TL (2002) Vitamin/calcium supplement use in Taiwan: findings from the 1994 National Health Interview Survey. *Kaohsiung J Med Sci* 18:171–181
40. Kato I, Nomura AM, Stemmermann GN, et al. (1992) Vitamin supplement use and its correlates among elderly Japanese men residing on Oahu, HI. *Public Health Rep* 107:712–717
41. Ishihara J, Sobue T, Yamamoto S, et al. (2003) Demographics, lifestyles, health characteristics, and dietary intake among dietary supplement users in Japan. *Int J Epidemiol* 32:546–553
42. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. (2003) Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *Jama* 290: 1729–1738
43. Beitz R, Mensink GB, Hintzpete B, et al. (2004) Do users of dietary supplements differ from nonusers in their food consumption? *Eur J Epidemiol* 19:335–341
44. Balluz LS, Kieszak SM, Philen RM, et al. (2000) Vitamin and mineral supplement use in the United States. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Fam Med* 9:258–262
45. Beitz R, Mensink GB, Fischer B, et al. (2002) Vitamins-dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. *Eur J Clin Nutr* 56:539–545
46. Touvier M, Boutron-Ruault MC, Volatier JL, et al. (2005) Efficacy and safety of regular vitamin and mineral supplement use in France. Results from the ECCA study. *Int J Vitam Nutr Res* 75:201–209
47. Flynn A, Moreiras O, Stehle P, et al. (2003) Vitamins and minerals: a model for safe addition to foods. *Eur J Nutr* 42:118–130



# Dual Association of $\beta$ -Carotene With Risk of Tobacco-Related Cancers in a Cohort of French Women

Mathilde Touvier, Emmanuelle Kesse, Françoise Clavel-Chapelon, Marie-Christine Boutron-Ruault

**Background:** Intervention studies have demonstrated that, in smokers,  $\beta$ -carotene supplements had a deleterious effect on risk of lung cancer and may have a deleterious effect on digestive cancers as well. We investigated a potential interaction between  $\beta$ -carotene intake and smoking on the risk of tobacco-related cancers in women. **Methods:** A total of 59 910 women from the French Etude Epidémiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N) prospective investigation were studied from 1994. After a median follow-up of 7.4 years, 700 women had developed cancers known to be associated with smoking. Diet, supplement use, and smoking status at baseline were assessed by self-report.  $\beta$ -carotene intake was classified into four groups: first (low intake), second, and third tertiles of dietary intake, and use of supplements (high intake). Unadjusted and multivariable Cox proportional hazards models were used to calculate hazard ratios and 95% confidence intervals (CIs) for cancer risk. All statistical tests were two-sided. **Results:** Among never smokers, multivariable hazard ratios of all smoking-related cancers were 0.72 (95% CI = 0.57 to 0.92), 0.80 (95% CI = 0.64 to 1.01), and 0.44 (95% CI = 0.18 to 1.07) for the second and third tertiles of dietary intake, and high  $\beta$ -carotene intake, respectively, compared with low intake ( $P_{\text{trend}} = .03$ ). Among ever smokers, multivariable hazard ratios were 1.43 (95% CI = 1.05 to 1.96), 1.20 (95% CI = 0.86 to 1.67), and 2.14 (95% CI = 1.16 to 3.97) for the second and third tertiles of dietary intake, and high  $\beta$ -carotene intake, respectively, compared with low intake ( $P_{\text{trend}} = .09$ ). Tests for interaction between  $\beta$ -carotene intake and smoking were statistically significant ( $P_{\text{trend}} = .017$ ). In this population, the absolute rates over 10 years in those with low and high  $\beta$ -carotene intake were 181.8 and 81.7 cases per 10 000 women in never smokers and 174.0 and 368.3 cases per 10 000 women in ever smokers. **Conclusions:**  $\beta$ -carotene intake was inversely associated with risk of tobacco-related cancers among nonsmokers with a statistically significant dose-dependent relationship, whereas high  $\beta$ -carotene intake

was directly associated with risk among smokers. [J Natl Cancer Inst 2005;97:1338–44]

An inverse association between  $\beta$ -carotene intake and risk of neoplasms has been described largely in observational studies, thus leading researchers to design many intervention studies with this antioxidant (1–4). However, its safety is debated (5), as some intervention studies have suggested a positive association of high doses of supplemental  $\beta$ -carotene, especially in smokers, with lung cancer (6–8) and with digestive cancers, during the trial or the post-trial follow-up (9,10). A meta-analysis of intervention studies on digestive tract cancers suggested a direct association between cancer incidence and intake of  $\beta$ -carotene alone or combined with retinol or tocopherol (11), but a potential interaction with smoking was not investigated. In an intervention study of patients with colorectal adenomas, a precancerous lesion for colorectal cancer, an inverse association between adenoma recurrence and  $\beta$ -carotene intake was observed in nonsmokers, but a direct association was observed in those smokers who drank at least one alcoholic drink per day (12). In contrast, a pooled analysis of seven cohorts (13) and two intervention studies (14,15) did not show a statistically significant interaction between  $\beta$ -carotene and smoking with cancer incidence. No previous study, to our knowledge, has investigated whether  $\beta$ -carotene intake displays a similar dual association with incidence of all tobacco-related cancers in smokers and nonsmokers, taking into account  $\beta$ -carotene intake from diet and supplements simultaneously. We investigated these relationships using data from the

*Affiliation of authors:* INSERM, Equipe E3N, Institut Gustave Roussy, France.

*Correspondence to:* Marie-Christine Boutron-Ruault, MD, PhD, INSERM, Equipe E3N, Institut Gustave Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France (e-mail: boutron@igr.fr).

See "Notes" following "References."

DOI: 10.1093/jnci/dji276

© The Author 2005. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oupjournals.org.

Etude Epidémiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort study.

## MATERIALS AND METHODS

### The E3N Cohort Study

The E3N prospective cohort study was initiated in 1990 to study risk factors for cancer in women (16). It includes 98 995 women living in France aged 40–65 years in 1990 and covered by the Mutuelle Générale de l'Education Nationale, the national health insurance plan for teachers and coworkers. E3N is the French component of The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (17). All study subjects signed an informed consent form in compliance with the rules of the French National Commission for Computed Data and Individual Freedom (Commission Nationale Informatique et Libertés) from which we obtained approval. For the present analysis, we used information from three types of self-administered questionnaires, which were provided to all participants. These questionnaires addressed medical events, dietary intake, dietary supplement intake, and smoking status.

### Medical Events Data

Women reported medical events data, such as cancer incidence, in self-administered questionnaires. These questionnaires were completed approximately every 24 months, beginning in 1994 for the present study.

### Dietary Data

Dietary data were collected once, between June 1993 and July 1995. The dietary history questionnaire, which was sent to 95 644 women (with two reminders sent to nonresponders), consisted of two parts: 1) questions on consumption (quantity and frequency) of food groups and 2) qualitative questions that allowed us to delineate the food groups into food items. The questionnaire was sent with a booklet of photographs to facilitate estimation of portion sizes (18). The questionnaire assessed dietary consumption of 208 food items and beverages. It was validated using 12 24-hour recalls as the reference, and its reproducibility was tested after 1 year (19): for  $\beta$ -carotene intake, the correlation coefficients were 0.63 for validity and 0.66 for reproducibility.

A total of 77 613 questionnaires were collected, for an 81.1% response. Of these, 985 questionnaires were excluded because the participants did not provide consent for external health follow-up by the health insurer in the case of dropout, 2050 were excluded because of miscoded answers, 8 were excluded because all answers were missing, 46 were excluded because of double answers, and 1490 were excluded because they contained extreme values (in the bottom 1% or top 1%) of the ratio between energy intake and required energy (calculated after taking age, weight, and height into account). Thus, questionnaires for 73 034 women were available for analysis. Using a food composition table derived from the French national database (20), we estimated daily dietary intakes of  $\beta$ -carotene and other macro- and micronutrients.

### Dietary Supplement Data

In what we refer to as the 1994 questionnaire because it was mailed to the women in 1994, study participants were asked if they took a supplement for the following nutrients:  $\beta$ -carotene,

calcium, fluoride, vitamins C, E, D, or those in the B group, retinol, folic acid, and other vitamins and minerals at least three times a week. Ninety-seven percent of the questionnaires were returned by December 1996.

### Total $\beta$ -Carotene Intake

$\beta$ -carotene intake was categorized into four groups as: first ("low" intake), second, and third tertiles of dietary intake, and users of  $\beta$ -carotene supplements, whatever their dietary intake ("high" intake). Cutoff points for tertiles of dietary  $\beta$ -carotene intake were 3.1 mg and 4.4 mg daily.

### Smoking Status

Smoking status was assessed in the 1994 questionnaire at the beginning of our study; women having smoked only occasionally (<1 cigarette per day) were considered nonsmokers. From the number of years of smoking and the number of cigarettes smoked per day by regular smokers (past or current) reported, we calculated total lifetime smoking in pack-years. This questionnaire also assessed the number of years since quitting smoking.

### Study Participants

We investigated all cancers for which any association with tobacco has been suggested for cancer itself [i.e., head-and-neck, urinary tract, digestive, lung, and cervical cancers (21)] or for precancerous lesions [i.e., thyroid and ovarian cancers (22,23)].

This analysis was performed on subjects who reported a primary tobacco-related cancer between the time they returned the 1994 questionnaire and July 2002. A total of 68 922 women completed the 1994 questionnaire and answered the dietary supplement questions. We excluded 4811 subjects who reported a cancer diagnosis before the start of the follow-up (date of return of the 1994 questionnaire) or with missing date of diagnosis, 515 subjects who were lost to follow-up from baseline in 1994, 11 subjects for whom information on smoking status was missing, and 3675 subjects with missing dietary data and who did not use  $\beta$ -carotene supplements, leaving 59 910 for analysis. A total of 2342 subjects reported a cancer other than tobacco-related during the study period (except basal cell skin carcinoma, not considered as cancer); these subjects were included in the analyses as noncases but were censored at the time of diagnosis. Subjects contributed person-time until the date of diagnosis of cancer, date of the last completed questionnaire, date of death, or July 2002, whichever occurred first. Complete follow-up was obtained for 95.7% of the 59 910 women.

For each self-reported cancer, a pathology report was requested. The report was obtained for 91.3% of women who declared a cancer between 1994 and 2000 and confirmed diagnosis of cancer in 99.3%. For women whose cancer occurred between 2000 and 2002, pathology reports have been obtained to date for 68.5%. Because of the high validity of the self-reports (99.3% of self-reported cancers for which a pathology report was obtained were confirmed), we included all women who self-reported primary cancers between 1994 and July 2002 unless they were identified as non-case subjects by a pathology report. To test a potential bias due to cases not yet confirmed in the main analyses, we performed an analysis restricted to women with confirmed cancers who were diagnosed between 1994 and 2000.

This restriction did not substantially modify the results, with only a broadening of confidence intervals due to loss of power. Of the 59910 women analyzed for this study, 700 developed a tobacco-related cancer during follow-up through July 2002: 25 head-and-neck, 143 thyroid, five esophagus, 11 stomach, seven liver, 28 pancreatic, 224 colorectal, eight anal, 38 urinary tract, 96 ovarian, 58 cervical, and 57 lung cancers.

### Statistical Analysis

We estimated hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) associated with  $\beta$ -carotene or smoking exposure using the Cox proportional hazards regression models. We determined that the assumptions of proportionality were satisfied through examination of the log-log (survival) versus log-time plots. Global models were used to investigate associations of  $\beta$ -carotene and tobacco with cancer risk and their interaction. Stratified models investigated the associations between risk and  $\beta$ -carotene according to smoking status (ever versus never smoked). Age was used as the primary time variable. Tests for linear trend were performed using the ordinal score on categories of  $\beta$ -carotene intake. Analyses were duplicated after exclusion of the first year of follow-up to verify the absence of biased answers in cases occurring early after the questionnaire was administered and to ensure sufficiently long duration between measurement of exposure and occurrence of cancer. Site-specific analyses were also performed. Analyses were focused on the 700 tobacco-related cancers, but main associations were also tested in the 2342 non-tobacco-related cancers: 1779 breast, 223 skin (except basal cell skin carcinoma), 115 uterine (corpus uteri), 125 hematopoietic, and 100 other cancers. Associations were also tested considering  $\beta$ -carotene supplement users versus nonusers, with and without adjustment for dietary  $\beta$ -carotene. Within the ever-smokers stratum, we also investigated a potential heterogeneity of the association of cancer risk and  $\beta$ -carotene intake between current and past smokers using a Cox model that tested the interaction between  $\beta$ -carotene intake and current/past smoking status.

For the combined sites and the site-specific analyses, we controlled for potential confounding factors by multivariable adjustment for energy intake except from alcohol (in tertiles, <1773, 1773–2218, and >2218 kcal/day), body mass index (continuous variable in kg/m<sup>2</sup>), alcohol intake (continuous variable in g/day), and leisure physical activity (no leisure physical activity, <43 min per day, i.e., the median for active women, and physical activity of  $\geq$ 43 min per day). In addition, all multivariable analyses stratified by smoking were adjusted for the number of cigarettes smoked per day, the number of years of smoking, and time since quitting smoking in years (continuous variables) in the ever smokers stratum. Further adjustments for family history of cancer (yes or no), use of cancer screening tests (yes or no), consumption of other nutrients by supplements (yes or no), education level (0,  $\leq$ 5, 6–11, 12–14, 15–16, and  $\geq$ 17 years of education, as an ordinal variable), number of children (continuous variable), dietary intake of fiber, folate, vitamins C and E, calcium and retinol, consumption of red meat, fruit, vegetables, and fats (continuous variables), and treatment with hormone replacement therapy (yes or no) at baseline were also tested for global and site-specific analyses. Coding and cut points of all these covariates were chosen to fit the log-linearity assumption. For all potential confounders, values were missing in less than 5% of the

subjects. Missing values were therefore replaced by the modal (i.e., the most common) value.

In all Cox models, two-sided tests were performed using the maximum-likelihood method;  $P < .05$  was considered statistical significant. SAS version 8.2 (SAS Institute, Cary, NC) was used for all analyses.

### RESULTS

The median follow-up time was 7.4 years. The proportion of women who ever smoked represented 30.5% of our population, and the average number of pack-years smoked among smokers was 9.4. Baseline characteristics of the women according to  $\beta$ -carotene intake are presented in Table 1.

Ever smoking was associated with an increased risk of tobacco-related cancers (multivariable HR = 1.44, 95% CI = 1.23 to 1.69;  $P < .001$ , compared with never smoking). The absolute risks over 10 years were 158.3 cases per 10000 women in never smokers and 212.7 cases per 10000 women in ever smokers.  $\beta$ -carotene intake was not statistically significantly associated with the risk of tobacco-related cancers (multivariable HR = 0.91, 95% CI = 0.76 to 1.10, HR = 0.91, 95% CI = 0.76 to 1.10 and HR = 0.98, 95% CI = 0.60 to 1.61 in the second and third tertiles of dietary intake and in the high intake category, respectively, compared with low intake). A statistically significant interaction was observed between  $\beta$ -carotene intake across all groups and smoking status on cancer risk ( $P_{\text{trend}} = .017$ , multivariable model). In addition, tests for interaction with smoking status were statistically significant for the second and fourth (high) categories of  $\beta$ -carotene intake ( $P = .002$  and  $P = .005$ , respectively) but not for the third category ( $P = .11$ ).

In models stratified by smoking (Table 2), the risk of cancer decreased with increasing  $\beta$ -carotene intake among never smokers (multivariable HR = 0.72, 95% CI = 0.57 to 0.92, HR = 0.80, 95% CI = 0.64 to 1.01 and HR = 0.44, 95% CI = 0.18 to 1.07 for second and third tertiles of dietary intake, and high  $\beta$ -carotene intake, respectively, compared with low intake;  $P_{\text{trend}} = .03$ ). Among ever smokers, multivariable hazard ratios were 1.43 (95% CI = 1.05 to 1.96), 1.20 (95% CI = 0.86 to 1.67) and 2.14 (95% CI = 1.16 to 3.97) for the second and third tertiles of dietary intake and high  $\beta$ -carotene intake, respectively, compared with low intake ( $P_{\text{trend}} = .09$ ). The absolute rates over 10 years in low and high  $\beta$ -carotene consumers were 181.8, and 81.7 cases per 10000 women in never smokers and 174.0 and 368.3 cases per 10000 women in ever smokers.

The same unadjusted and multivariable analyses were performed for the different categories of tobacco-related cancers; no result was statistically significant. For digestive ( $n = 283$ ), gynecologic (ovarian/cervical,  $n = 154$ ), and thyroid ( $n = 143$ ) cancers, for which numbers of patients were relatively large, associations were similar to those observed for all tobacco-related cancers. Cancer risk decreased, albeit not statistically significantly with increasing  $\beta$ -carotene intake among non-smokers, and increased, again, not statistically significantly among smokers (high versus low intake, multivariable HR = 0.23, 95% CI = 0.03 to 1.67, and HR = 1.24, 95% CI = 0.29 to 5.32, for digestive cancers; HR = 0.70, 95% CI = 0.17 to 2.92, and HR = 2.49, 95% CI = 0.84 to 7.33, for gynecologic cancers; and HR = 0.76, 95% CI = 0.18 to 3.17, and HR = 1.84, 95% CI = 0.41 to 8.30, for thyroid cancers). For cancers of the lung ( $n = 57$ ), head and neck ( $n = 25$ ), and urinary tract ( $n = 38$ ), the number

**Table 1.** Baseline characteristics of the study population by  $\beta$ -carotene intake\*

Parameter <sup>‡</sup>	Intake of $\beta$ -carotene <sup>†</sup>			
	1 (n = 19 570)	2 (n = 19 531)	3 (n = 19 386)	4 (n = 14 23)
No. of person-years	130 469	131 156	129 660	9379
Age, y, mean ( $\pm$ SD)	53.6 ( $\pm$ 6.5)	54.3 ( $\pm$ 6.6)	55.1 ( $\pm$ 6.7)	54.2 ( $\pm$ 6.3)
Mean daily dietary intake of $\beta$ -carotene, $\mu$ g; mean ( $\pm$ SD)	2285.6 ( $\pm$ 568.3)	3731.8 ( $\pm$ 389.6)	5929.9 ( $\pm$ 1428.1)	4207.2 ( $\pm$ 1829.0)
Smoking, ever, <sup>§</sup> %	31.6	29.6	29.9	34.8
Current smoking, <sup>  </sup> %	34.3	26.5	23.5	26.3
No. of pack-years, <sup>  </sup> mean ( $\pm$ SD)	10.2 ( $\pm$ 10.7)	9.0 ( $\pm$ 9.4)	9.1 ( $\pm$ 9.3)	9.4 ( $\pm$ 9.7)
No. of cigarettes per day, <sup>  </sup> mean ( $\pm$ SD)	10.7 ( $\pm$ 7.8)	10.0 ( $\pm$ 7.0)	10.3 ( $\pm$ 7.4)	10.4 ( $\pm$ 7.8)
No. of years of smoking, <sup>  </sup> mean ( $\pm$ SD)	17.6 ( $\pm$ 10.5)	16.7 ( $\pm$ 10.1)	16.5 ( $\pm$ 10.1)	16.9 ( $\pm$ 9.7)
No. of years since quitting tobacco, <sup>¶</sup> mean ( $\pm$ SD)	17.2 ( $\pm$ 8.6)	17.6 ( $\pm$ 8.7)	17.4 ( $\pm$ 8.8)	17.4 ( $\pm$ 8.3)
Leisure physical activity, min/day; mean ( $\pm$ SD)	39.8 ( $\pm$ 82.5)	45.8 ( $\pm$ 87.7)	47.5 ( $\pm$ 91.2)	56.8 ( $\pm$ 98.1)
Alcohol intake, g/day; mean ( $\pm$ SD)	12.2 ( $\pm$ 15.2)	10.9 ( $\pm$ 13.5)	10.0 ( $\pm$ 13.0)	10.3 ( $\pm$ 13.7)
Energy, kcal/day; mean ( $\pm$ SD)	1880.2 ( $\pm$ 508.1)	2047.1 ( $\pm$ 510.3)	2177.1 ( $\pm$ 542.9)	2035.3 ( $\pm$ 546.2)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean ( $\pm$ SD)	22.9 ( $\pm$ 3.5)	23.2 ( $\pm$ 4.0)	23.7 ( $\pm$ 3.9)	22.4 ( $\pm$ 3.1)
No. of years of schooling <12, %	11.6	10.7	11.3	7.5
Family history of cancer, <sup>#</sup> %	45.0	46.0	45.7	46.5

\*The study population was composed of 59 210 cancer-free women and 700 women with tobacco-related cancers (digestive, gynecologic, thyroid, lung, head-and-neck, and urinary tract cancers).

<sup>†</sup> $\beta$ -carotene intake: 1 = first tertile of dietary  $\beta$ -carotene intake, 2 = second tertile of dietary  $\beta$ -carotene intake, 3 = third tertile of dietary  $\beta$ -carotene intake, 4 = intake of  $\beta$ -carotene supplements at least three times a week.

<sup>‡</sup>SD = standard deviation.

<sup>§</sup>Occasional smokers were considered as nonsmokers.

<sup>||</sup>In ever smokers.

<sup>¶</sup>In past smokers.

<sup>#</sup>In first-degree relatives (i.e., parents, children, brothers, and sisters).

of patients was too small to provide valid estimates of risk. The association between  $\beta$ -carotene intake and risk of head-and-neck cancers was similar to that for all tobacco-related cancers, whereas the association was similar in smokers and nonsmokers in two sites, i.e., deleterious for lung cancer and beneficial for urinary tract cancers. Further adjustment for family history of cancer, use of cancer screening tests, consumption of other nutrients by supplements, education level, number of children, treatment with hormone replacement therapy, and dietary variables did not substantially modify the findings for either combined site model or the site-specific models (data not shown). Associations

were similar when patients with tumors that were diagnosed in the first year of follow-up were excluded, and the interaction between smoking and  $\beta$ -carotene intake remained statistically significant ( $P_{\text{trend}}=.01$ ), thus providing evidence against biased dietary assessment in cases diagnosed soon after inclusion and ensuring sufficiently long duration between measurement of exposure and occurrence of cancer.

Among ever smokers, the multivariable hazard ratio of all tobacco-related cancers associated with high versus low  $\beta$ -carotene intake was 2.02 (95% CI = 0.70 to 5.87) in women who smoked 7.5 pack-years or less (i.e., the median), and 2.21

**Table 2.** Unadjusted and multivariable hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of tobacco-related cancers according to  $\beta$ -carotene intake by smoking status\*

Smoking status	Intake of $\beta$ -carotene <sup>†</sup>				$P_{\text{trend}}$
	1	2	3	4	
Never smokers					
No. of person-years (no. of patients)	89 666 (163)	92 853 (128)	91 206 (147)	6121 (5)	
Unadjusted HRs (95% CI)	1.00 (referent)	0.73 (0.58 to 0.92)	0.81 (0.65 to 1.02)	0.43 (0.18 to 1.05)	.03
Multivariable HRs (95% CI) <sup>‡</sup>	1.00 (referent)	0.72 (0.57 to 0.92)	0.80 (0.64 to 1.01)	0.44 (0.18 to 1.07)	.03
Ever smokers <sup>§</sup>					
No. of person-years (no. of patients)	40 803 (71)	38 303 (93)	38 454 (81)	3258 (12)	
Unadjusted HRs (95% CI)	1.00 (referent)	1.35 (0.99 to 1.84)	1.14 (0.82 to 1.56)	2.05 (1.11 to 3.78)	.16
Multivariable HRs (95% CI) <sup>‡</sup>	1.00 (referent)	1.43 (1.05 to 1.96)	1.20 (0.86 to 1.67)	2.14 (1.16 to 3.97)	.09

\*The study population was composed of 59 210 cancer-free women and 700 women with tobacco-related cancer (digestive, gynecologic, thyroid, lung, head-and-neck, and urinary tract cancers). Cox regression with age as the primary time variable was used.  $P$  values (two-sided) were calculated using the maximum-likelihood method.

<sup>†</sup> $\beta$ -carotene intake: 1 = first tertile of dietary  $\beta$ -carotene intake, 2 = second tertile of dietary  $\beta$ -carotene intake, 3 = third tertile of dietary  $\beta$ -carotene intake, 4 = intake of  $\beta$ -carotene supplements at least three times a week.

<sup>‡</sup>Multivariable model was adjusted for total energy intake except from alcohol (in tertiles, <1773, 1773–2218, and >2218 kcal/day), body mass index (continuous variable in kg/m<sup>2</sup>), alcohol intake (continuous variable in g/day), and leisure physical activity (no leisure physical activity, leisure physical activity of <43 min/day, i.e., the median for active women, and leisure physical activity of  $\geq$ 43 min/day). In the ever-smokers stratum, multivariate models were also adjusted for the number of cigarettes per day, the number of years of smoking, and time since quitting tobacco in years (continuous variables).

<sup>§</sup>Past or current.



(95% CI = 1.04 to 4.70) in women who smoked more than 7.5 pack-years. After adjustment for duration and dose of smoking, there was no heterogeneity in the association between  $\beta$ -carotene intake and cancer risk among current and past smokers.

Multivariable hazard ratios of all tobacco-related cancers with supplement use versus nonsupplement use were 0.53 (95% CI = 0.22 to 1.27) among nonsmokers and 1.78 (95% CI = 1.00 to 3.18) among ever smokers, after adjustment for dietary  $\beta$ -carotene intake. The interaction between smoking and  $\beta$ -carotene supplement use on risk of tobacco-related cancer was statistically significant ( $P = .02$ ). Associations between  $\beta$ -carotene supplement use and cancer risk and interaction between smoking and  $\beta$ -carotene supplement use on cancer risk were similar without adjustment for dietary  $\beta$ -carotene.

Interaction between  $\beta$ -carotene and smoking on risk of cancer was not observed for non-tobacco-related cancers (breast and others;  $n = 2342$ ). There was also no statistically significant association between smoking and risk of these cancers (HR = 1.08, 95% CI = 0.98 to 1.18;  $P = .1$ );  $\beta$ -carotene intake was not associated with risk of cancer either in smokers (high versus low  $\beta$ -carotene HR = 1.13, 95% CI = 0.72 to 1.77) or in nonsmokers (HR = 1.18, 95% CI = 0.87 to 1.61), and the interaction term with smoking was not statistically significant ( $P_{\text{trend}} = .5$ ).

## DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first observational survey to investigate a potential interaction between tobacco and  $\beta$ -carotene on all tobacco-related cancers, taking into account intake of  $\beta$ -carotene from both diet and supplements. Overall,  $\beta$ -carotene intake was not statistically significantly associated with the risk of tobacco-related cancers. However, it had opposite relationships in smokers and nonsmokers. In never smokers, increasing  $\beta$ -carotene intake was associated with a decreased risk of cancer, whereas in women who ever smoked, high  $\beta$ -carotene intake was associated with an increased risk of cancer.

The study had several limitations. One is that a small number of women took supplemental  $\beta$ -carotene. However, the association of cancer risk with second and third tertiles of dietary  $\beta$ -carotene intake, involving a large number of patients, was consistent with that among women who took supplements. Another potential limitation was the restriction of the cohort to women who provided data on  $\beta$ -carotene intake and smoking. Although the extrapolation of the findings to the general population therefore may be debatable because these women may not be representative of the general population, many cohort studies consist of thorough responders and have an advantage of obtaining quality data from highly motivated subjects. Another possible limitation is that the 7.4-year follow-up may not have allowed us to fully demonstrate associations between  $\beta$ -carotene intake and tobacco-related cancer risk at earlier stages of carcinogenesis. If, for some cancers, tobacco and  $\beta$ -carotene exert their effects mostly on precancerous lesions, as suggested for ovarian and thyroid tumors, a longer follow-up could provide even stronger associations.

Another limitation may arise from the fact that, because  $\beta$ -carotene supplement doses were not recorded, we grouped all supplement users as having high  $\beta$ -carotene intake under the assumption that women who took supplements had higher total  $\beta$ -carotene intake than those who did not. Our coding of total  $\beta$ -carotene intake represented a compromise between several

strategies for analyzing supplemental and dietary intakes of nutrients that are currently being debated (24,25). Mean dietary intake in  $\beta$ -carotene supplement users was 4.2 mg, which was statistically significantly higher than in nonusers ( $P < .001$ ), and mean  $\beta$ -carotene supplement doses have been estimated to be 2.1 mg/day in a French survey (26). Mean total  $\beta$ -carotene intake can thus be estimated to be about 6.3 mg per day in supplement users, which is higher than the 90th percentile of dietary intake in nonusers, i.e., 6.2 mg; therefore, the overlap between the third and fourth categories of  $\beta$ -carotene intake is likely to be small. Our results for the "high"  $\beta$ -carotene intake category (supplement users) were always in the same direction but stronger than those for second and third tertiles of dietary intake. This finding is in favor of a global mechanism involving total  $\beta$ -carotene intake whether from diet or from supplements. However, we also verified that when comparing only supplement users with non supplement users, whatever their dietary intake, the interaction between  $\beta$ -carotene and tobacco on risk of tobacco-related cancer remained statistically significant.

Because alcohol may enhance the deleterious effect of  $\beta$ -carotene in smokers (8,12), we adjusted for alcohol intake. However, we could not test an interaction with high alcohol intake in our population of only low- to moderate-consumption drinkers. Associations between tobacco-related cancer risk,  $\beta$ -carotene intake, and alcohol intake should be investigated in male populations, where the association between smoking and drinking is more common than in women.

Strengths of our study included careful adjustment for a large range of suspected confounders and the consistent results across all models. The intensity of tobacco consumption (in terms of quantity or duration of smoking) was slightly weaker among the second and third tertiles of dietary intake and among high  $\beta$ -carotene consumers than among low consumers, so that any residual confounding of tobacco is likely to have weakened rather than strengthened our findings. Analyses for broad sites were consistently homogeneous, which suggests that the observed interaction represents a general mechanism rather than a site-specific one.

Our results were consistent with the findings of previous studies that have reported a positive association between  $\beta$ -carotene intake and risk of some neoplasms in smokers (6,7,9,10) and with those that observed an interaction between  $\beta$ -carotene intake and smoking on the risk of some cancers or precancerous lesions (12,27). In contrast, a pooled analysis of seven cohorts (13) and two intervention studies (14,15) did not observe a statistically significant interaction between  $\beta$ -carotene and smoking on cancer incidence. Reasons for these discrepancies may include higher intakes of  $\beta$ -carotene in the reference groups of studies with statistically nonsignificant findings, lack of power for site-specific analyses, absence of simultaneous stratification by smoking and tobacco-related cancers, and differences in susceptibility by sex. Indeed, long-term follow-up of the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial suggests a stronger association between  $\beta$ -carotene intake and risk of tobacco-related cancer in women than in men (28), which, added to a higher supplement use (29), may therefore represent a problem in view of the increasing exposure of women to tobacco. Our definition of high  $\beta$ -carotene intake was lower than that in intervention studies, in which participants took pharmacologic doses of supplements of approximately 20 mg per day. To date, it has been considered that only such pharmacologic doses of  $\beta$ -carotene are

deleterious in association with tobacco (30,31). However, doses of 20 mg can be achieved by the dietary intake of two or three carrots a day. Because our results are consistent with a recent case-control study of colorectal cancer suggesting an interaction between smoking and dietary  $\beta$ -carotene (27), an interaction between tobacco and  $\beta$ -carotene may also occur at moderate levels of intake and not only at pharmacological doses.

Our results are consistent with the combined action of tobacco and  $\beta$ -carotene that has been described in experimental models. In a supplementation study, high  $\beta$ -carotene intake was associated with a decrease in DNA adduct levels in nonsmokers but with an increase in such adducts in smokers (32). Suggested mechanisms for this effect are complex and debated (33). In *in vitro* models,  $\beta$ -carotene may serve as an antioxidant or as a prooxidant, depending on the redox potential of the biologic environment in which it acts, as reviewed previously (34). Although  $\beta$ -carotene exerts a growth inhibitory and proapoptotic effect on malignant colonic cell lines (35), it also enhances DNA oxidative damage and modifies p53-related pathways of cell proliferation and apoptosis when cells are exposed to tobacco smoke condensate (36).

Although  $\beta$ -carotene may act as a cocarcinogen (37), there is no evidence that smokers should avoid consuming  $\beta$ -carotene-rich foods such as fruit and vegetables, in which other components, such as vitamins C and E (34), may counteract a potentially deleterious interaction of  $\beta$ -carotene with smoking. In our study, former smokers were more likely to take supplements than current or never smokers, as reported elsewhere (29). This behavior, which may have been part of a healthier lifestyle for women who decided to stop smoking, may have unexpected adverse effects when supplements include  $\beta$ -carotene. In our study, not smoking and consuming relatively high doses of  $\beta$ -carotene were associated with the lowest level of risk of tobacco-related cancer, in agreement with ongoing public health advice.

In conclusion, the interaction between tobacco and  $\beta$ -carotene, which was initially described for lung cancer (6-8), may extend to other tobacco-related cancers. In our cohort, tobacco-related cancers represented 23.0% of all cancers observed during the study period. This rate is slightly lower than the 30% reported in the literature (21) but consistent with the study population's relatively low exposure to tobacco. This proportion emphasizes the public health importance of our results. Because the observed interaction between  $\beta$ -carotene and smoking on tobacco-related cancer risk could strongly influence a global effect of  $\beta$ -carotene on risk of neoplasms, future studies on the effect of this nutrient should include stratification by smoking status. In general, studies should systematically investigate potential interactions between nutrients and environmental or genetic factors (38-40). Large-scale studies should further explore the effect of dose, duration, temporality, and sex on the interaction between smoking and  $\beta$ -carotene.

## REFERENCES

- (1) Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164:2335-42.
- (2) Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1881-8.
- (3) Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1483-92.
- (4) Arab L, Steck-Scott S, Bowen P. Participation of lycopene and beta-carotene in carcinogenesis: defenders, aggressors, or passive bystanders? *Epidemiol Rev* 2001;23:211-30.
- (5) Greenwald P. Beta-carotene and lung cancer: a lesson for future chemoprevention investigations? *J Natl Cancer Inst* 2003;95:E1.
- (6) The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
- (7) Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
- (8) Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, et al. Alpha-tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1560-70.
- (9) Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *JAMA* 2003;290:476-85.
- (10) Malila N, Taylor PR, Virtanen MJ, Korhonen P, Huttunen JK, Albanes D, et al. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on gastric cancer incidence in male smokers (ATBC Study, Finland). *Cancer Causes Control* 2002;13:617-23.
- (11) Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;364:1219-28.
- (12) Baron JA, Cole BF, Mott L, Haile R, Grau M, Church TR, et al. Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:717-22.
- (13) Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Albanes D, Anderson K, van den Brandt PA, et al. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:40-8.
- (14) Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2102-6.
- (15) Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-9.
- (16) Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C, Niravong MY, Goulard H, Le Corre C, et al. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. *Etude Epidemiologique aupres de femmes de l'Education Nationale*. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:473-8.
- (17) Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002;5:1113-24.
- (18) Lucas F, Niravong M, Villemainot S, Kaaks R, Clavel-Chapelon F. Estimation of food portion size using photographs: validity, strengths, weaknesses and recommendations. *J Hum Nutr Diet* 1995;8:65-74.
- (19) van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villemainot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S128-S136.
- (20) Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M. Répertoire Général des Aliments. Table de composition (Food composition tables) CIQUAL-REGAL. 2nd ed. Paris (France): Tec & Doc Lavoisier and INRA; 1995.
- (21) Stein CJ, Colditz GA. Modifiable risk factors for cancer. *Br J Cancer* 2004;90:299-303.
- (22) Goodman MT, McDuffie K, Kolonel LN, Terada K, Donlon TA, Wilkens LR, et al. Case-control study of ovarian cancer and polymorphisms in genes involved in catecholestrogen formation and metabolism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:209-16.
- (23) Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T. High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical

- hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *J Endocrinol* 2002;175:571-6.
- (24) Block G, Sinha R, Gridley G. Collection of dietary-supplement data and implications for analysis. *Am J Clin Nutr* 1994;59:232S-9S.
- (25) Patterson RE, Neuhauser ML, White E, Hunt JR, Kristal AR. Cancer-related behavior of vitamin supplement users. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:79-81.
- (26) Touvier M, Boutron-Ruault MC, Volatier JL, Martin A. Efficacy and safety of regular vitamin and mineral supplement use in France: results from the ECCA study. *Int J Vitam Nutr Res* 2005;75:201-9.
- (27) Nkondjock A, Ghadirian P. Dietary carotenoids and risk of colon cancer: case-control study. *Int J Cancer* 2004;110:110-6.
- (28) Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Meyskens FL Jr, Omenn GS, et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1743-50.
- (29) Knudsen VK, Rasmussen LB, Haraldsdottir J, Ovesen L, Bulow I, Knudsen N, et al. Use of dietary supplements in Denmark is associated with health and former smoking. *Public Health Nutr* 2002;5:463-8.
- (30) Duffield-Lillico AJ, Begg CB. Reflections on the landmark studies of beta-carotene supplementation. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1729-31.
- (31) Russell RM. The enigma of beta-carotene in carcinogenesis: what can be learned from animal studies. *J Nutr* 2004;134:262S-8S.
- (32) Welch RW, Turley E, Sweetman SF, Kennedy G, Collins AR, Dume A, et al. Dietary antioxidant supplementation and DNA damage in smokers and nonsmokers. *Nutr Cancer* 1999;34:167-72.
- (33) Lotan R. Lung cancer promotion by beta-carotene and tobacco smoke: relationship to suppression of retinoic acid receptor-beta and increased activator protein-1? *J Natl Cancer Inst* 1999;91:7-9.
- (34) Palozza P, Serini S, Di Nicuolo F, Piccioni E, Calviello G. Prooxidant effects of beta-carotene in cultured cells. *Mol Aspects Med* 2003;24: 353-62.
- (35) Palozza P, Serini S, Maggiano N, Tringali G, Navarra P, Ranelletti FO, et al. Beta-carotene downregulates the steady-state and heregulin-alpha-induced COX-2 pathways in colon cancer cells. *J Nutr* 2005;135:129-36.
- (36) Palozza P, Serini S, Di Nicuolo F, Boninsegna A, Torsello A, Maggiano N, et al. Beta-carotene exacerbates DNA oxidative damage and modifies p53-related pathways of cell proliferation and apoptosis in cultured cells exposed to tobacco smoke condensate. *Carcinogenesis* 2004;25:1315-25.
- (37) Paolini M, Abdel-Rahman SZ, Sapone A, Pedulli GF, Perocco P, Cantelli-Forti G, et al. Beta-carotene: a cancer chemopreventive agent or a co-carcinogen? *Mutat Res* 2003;543:195-200.
- (38) Palli D, Masala G, Paluso M, Gaspari L, Krogh V, Munnia A, et al. The effects of diet on DNA bulky adduct levels are strongly modified by GSTM1 genotype: a study on 634 subjects. *Carcinogenesis* 2004;25:577-84.
- (39) Vineis P. Cancer as an evolutionary process at the cell level: an epidemiological perspective. *Carcinogenesis* 2003;24:1-6.
- (40) Schatzkin A, Kipnis V. Could exposure assessment problems give us wrong answers to nutrition and cancer questions? *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 1564-5.

## NOTES

The study was funded by the French League against Cancer, the European Community, the 3M Company, the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, the Institut Gustave Roussy, the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, and the French Food Safety Agency.

We are indebted to all the participants for providing the data and thank all pathologists, practitioners, and medical personnel for providing pathology reports and Rafika Chaït for recording them. We are grateful to Lyan Hoang, Maryvonne Niravong, and Marie Fangon for their technical assistance; to all members of the E3N group; and to Sharon Lynn Salhi for revising the manuscript.

Manuscript received March 8, 2005; revised July 11, 2005; accepted July 28, 2005.

### Tobacco Use and Associations of $\beta$ -Carotene and Vitamin Intakes with Colorectal Adenoma Risk<sup>1,2</sup>

Pierre Senesse,\* \*\* Mathilde Touvier,<sup>†</sup> Emmanuelle Kesse,<sup>†</sup> Jean Faivre,\* and Marie-Christine Boutron-Ruault\*<sup>†‡</sup>

\*Registre Bourguignon des Cancers Digestifs, Faculté de Médecine, Dijon Cedex, France; <sup>†</sup>Nutrition, Hormones and Cancer Unit, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; and \*\*CRLC Val d'Aurelle, Montpellier, Cedex 5, France

**ABSTRACT** The effects of vitamins and  $\beta$ -carotene on the risk of colorectal adenomas have not been fully investigated. Recent data suggest that smoking could modulate the effect of  $\beta$ -carotene supplements on adenoma recurrence. We investigated the effect of dietary vitamins and  $\beta$ -carotene on the risk of adenomas, and a potential interaction with smoking status as part of a case-control study of environmental factors associated with the risk of colorectal adenomas and cancers. We compared nutrient intakes in polyp-free controls ( $n = 427$ ) and adenoma cases ( $n = 362$ ) globally and using models stratified by smoking status, adjusted for age, sex, BMI, and energy and alcohol intakes. Folate and vitamins C and B-6 were inversely related to adenoma risk ( $P$  for trend = 0.005, 0.03, and 0.02, respectively), whereas vitamin D tended to be inversely associated with risk ( $P$  for trend = 0.05). There was a significant interaction between  $\beta$ -carotene and smoking ( $P$  interaction = 0.04). In nonsmokers,  $\beta$ -carotene was inversely associated with adenoma risk, especially that of colon adenomas [odds ratios (ORs) in low vs. high consumers and 95% CI 0.4 (0.2–0.9)], whereas in past or current smokers,  $\beta$ -carotene was associated with a nonsignificant ( $P$  for trend = 0.19) increase in the risk of colon adenomas [corresponding OR = 1.9 (95% CI = 0.9–4.1)]. Our findings support a protective effect of folate and vitamins C and B-6 irrespective of smoking habits, and a protective effect of  $\beta$ -carotene in nonsmokers only. They suggest an adverse effect of  $\beta$ -carotene in smokers, who should be cautious about taking high doses of this micronutrient. *J. Nutr.* 135: 2468–2472, 2005.

**KEY WORDS:** • colorectal neoplasms • adenomas •  $\beta$ -carotene • folate • tobacco

Colorectal cancer, one of the most common cancers in the Western world, is highly influenced by environmental factors, especially diet. The majority of colorectal cancers arise from a preexisting adenoma; the primary prevention strategies are aimed primarily at reducing the risk of adenoma recurrence. However, intervention studies on adenoma recurrence have been largely disappointing, possibly because of insufficient knowledge about risk factors for adenomas. Among possible dietary interventions, antioxidants and/or vitamins have been advocated because they are biologically plausible and easy to implement. There is limited epidemiologic evidence of a protective effect of ascorbic acid, vitamin E, or  $\beta$ -carotene (1). Most of the reported intervention studies using  $\beta$ -carotene

and/or vitamin E had inconsistent results (2,3). However, a recent intervention study demonstrated that supplemental  $\beta$ -carotene could have a beneficial effect on adenoma recurrence, but only in nonsmokers who did not drink alcohol. Indeed,  $\beta$ -carotene supplementation significantly increased the risk of adenoma recurrence in smokers who drank >1 alcoholic beverage/d compared with nonsupplemented subjects (4), suggesting a strong interaction between  $\beta$ -carotene and smoking and drinking status. Negative effects of  $\beta$ -carotene supplementation on lung cancer in smokers were demonstrated (5,6). This suggestion of a modulating effect of tobacco and/or alcohol is of interest because tobacco has been consistently associated with the risk of colorectal adenomas (7). Folate has also been studied quite extensively in relation to colorectal tumors, with a consistent protective effect in most studies (8). Vitamin D was also suggested to have a protective effect toward colorectal carcinogenesis (9). The aim of our study was to investigate whether tobacco could modulate the effect of dietary vitamins or  $\beta$ -carotene on the risk of colorectal adenomas.

#### SUBJECTS AND METHODS

**Cases and controls.** A case-control study was set up by the European Cancer Prevention Organization Colon Group to investi-

<sup>1</sup> Previously presented in abstract form [Boutron-Ruault MC, Senesse P, Faivre J. Nutrients associated with a reduced risk of colorectal adenomas: modulating effect of tobacco. *Gut* 2004;53(Suppl V):A264; Senesse P, Faivre J, Boutron MC. Vitamines,  $\beta$ -Carotène et risque d'adénome colorectal: modulation des effets par le tabac. *Nutr Clin Metab.* 2004;18(Suppl 1):S44; Boutron-Ruault MC, Senesse P, Touvier M, Faivre J. Vitamines,  $\beta$ -carotène et risque d'adénome colorectal: modulation des effets par le tabac. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29:A4].

<sup>2</sup> Supported by the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (CRE 87–8011), the Europe Against Cancer Program, and the Regional Council of Burgundy.

<sup>3</sup> To whom correspondence should be addressed. E-mail: boutron@igr.fr.

**TABLE 1**  
Distribution of daily nutrient intake by sex

Nutrient	Gender	Cutoff values for quartiles		
		2	3	4
Retinol, $\mu\text{g}$	Male	474.3	864.7	1334.8
	Female	362.4	662.3	1708.4
$\beta$ -Carotene, $\mu\text{g}$	Male	3353.0	5109.0	6887.3
	Female	3850.4	5403.2	7825.3
Vitamin C, mg	Male	61.5	86.0	114.2
	Female	70.7	97.2	133.1
Vitamin D, $\mu\text{g}$	Male	3.3	4.5	6.4
	Female	2.6	3.6	5.2
Vitamin E, mg	Male	9.6	13.2	18.0
	Female	8.6	11.9	16.4
Thiamin, mg	Male	1.2	1.6	2.0
	Female	1.0	1.2	1.5
Vitamin B-6, mg	Male	1.6	2.0	2.4
	Female	1.3	1.6	2.0
Vitamin B-12, $\mu\text{g}$	Male	7.7	11.6	15.4
	Female	5.7	8.0	14.6
Folate, $\mu\text{g}$	Male	263.9	324.1	392.1
	Female	230.7	299.3	361.3

gate environmental factors for benign and malignant colorectal tumors (10). Details of the study and results regarding the association between colorectal adenomas and smoking or drinking habits (11), as well as those regarding foods, were published previously (12). The study was approved by the Medical Ethics Committee of Burgundy. Briefly, subjects were residents of the Côte d'Or (France), aged 30 to 79 y, and recruited from private and public gastroenterology practices in the area. Patients with familial adenomatous polyposis coli, inflammatory bowel disease, previous colectomy, and any type of previous cancer were excluded. In the adenoma group, 214 men and 148 women were included. In men, 60.3% had at least 1 adenoma larger than 1 cm in diameter, whereas the corresponding figure in women was 53.4%. The adenoma site was recorded as colon (cecum, ascending, hepatic flexure, and transverse colon, splenic flexure, descending, and sigmoid colon) or rectum (rectosigmoid junction and rectal ampulla). There was at least 1 adenoma in the rectum in 103 cases and 1 in the colon in 280 cases.

Polyp-free controls (182 men, 245 women) were recruited from the same endoscopy units as the adenoma groups by consulting all endoscopy lists weekly. The mean age was  $60.7 \pm 10.7$  y in the adenoma group, whereas polyp-free controls were significantly younger (mean age  $54.1 \pm 14.1$  y). The refusal rate was lower in the adenoma group (16.6%) than in the polyp-free group (22.0%).

**Data.** The diet history questionnaire was described previously (13). It is a 2-h detailed questionnaire concerning the diet during the past year, which included the pattern of meals throughout the day. A specially trained dietician, who also coded the data, administered the questionnaire at the subjects' homes. All nutritional data were transformed into a mean daily intake of nutrients and alcohol by using a food composition table created by compilation of available food composition tables and additional information from the food industry (14). We describe here the intakes of 8 vitamins and  $\beta$ -carotene. Dietary intakes were categorized into quartiles from the distribution in the control group, separately for each gender (Table 1).

**Statistical analysis.** Analyses were performed using unconditional logistic regression for estimating odds ratios (ORs), and compared adenoma cases with the adenoma-free group, in a global model, as well as in models stratified for smoking status (ever vs. never smoked). All statistical models were adjusted by age, sex, energy intake, BMI, and alcohol intake. Global models were also adjusted by smoking status. ORs were calculated using the category of lowest consumption as the reference category. In addition, a dose-effect relation was tested using an ordinal 4-level variable for each nutrient studied. Interaction between smoking status and nutrient intake was tested by introducing an interaction term into the models. This interaction term included smoking status as a binary variable and nutrient intake as an ordinal variable with 4 modes (for the quartiles). Similarly, the interaction between alcohol (lowest quartile vs. higher intake) and vitamin intake was tested. We verified the goodness of fit of the model for each variable. All statistical tests used the maximum likelihood method. Tests were considered statistically significant with  $\alpha < 0.05$ .

## RESULTS

Adenoma risk was inversely associated with increasing intake of vitamin C, vitamin B-6, and folate ( $P$  for linear trend = 0.03, 0.02, and 0.005, respectively) and tended to be inversely associated with vitamin D intake ( $P = 0.05$ ) (Table 2). Folate intake was correlated with fiber intake ( $r = 0.75$ ;  $P < 0.01$ ). However, when adjusted for dietary fiber, the effect of folate was not modified (OR and 95% CI = 0.7; 0.5–1.0, 0.6; 0.4–0.9, and 0.4; 0.2–0.7 for the 2nd, 3rd, and 4th quartiles, respectively).

When smokers and subjects who had never smoked were considered separately (Table 3), only vitamin B-6 remained significantly and inversely associated with the risk of adenomas in both groups. Folate remained inversely associated with the risk of adenomas only in nonsmokers. Vitamin B-12 was significantly and inversely associated with risk of colorectal adenomas in smokers only. For both vitamins, the interaction was not significant. The relations for vitamins C and D were

**TABLE 2**  
Quartiles of vitamin and  $\beta$ -carotene intakes and risk of colorectal adenomas<sup>1</sup>

Nutrient	OR (95% CI)				P for linear trend
	1	2	3	4	
Retinol	1.0	1.4 (0.9–2.2)	1.4 (0.9–2.1)	1.1 (0.7–1.8)	0.60
$\beta$ -Carotene	1.0	1.1 (0.8–1.7)	1.3 (0.8–1.9)	0.8 (0.5–1.3)	0.61
Vitamin C	1.0	1.0 (0.6–1.4)	0.9 (0.6–1.3)	0.6 (0.4–0.9)	0.03
Vitamin D	1.0	1.0 (0.7–1.4)	0.8 (0.5–1.2)	0.6 (0.4–1.0)	0.05
Vitamin E	1.0	1.0 (0.6–1.5)	1.2 (0.8–1.9)	1.0 (0.6–1.7)	0.58
Thiamin	1.0	1.0 (0.7–1.5)	0.5 (0.3–0.9)	0.7 (0.4–1.2)	0.09
Vitamin B-6	1.0	0.8 (0.5–1.2)	0.6 (0.4–1.0)	0.5 (0.3–0.8)	0.02
Vitamin B-12	1.0	0.9 (0.6–1.4)	0.9 (0.6–1.4)	0.7 (0.5–1.2)	0.31
Folate	1.0	0.8 (0.5–1.2)	0.8 (0.4–1.0)	0.5 (0.3–0.8)	0.005

<sup>1</sup> Models adjusted for age, sex, BMI, tobacco use, and energy and alcohol intakes.

TABLE 3

Vitamin and  $\beta$ -carotene intakes and the risk of colorectal adenomas in nonsmokers and in past or current smokers<sup>1</sup>

Nutrient	Nonsmokers <sup>2</sup>		Past/Current Smokers <sup>3</sup>		P Interaction <sup>4</sup>
	OR (95% CI) Quartile 4 vs. 1	P linear trend	OR (95% CI) Quartile 4 vs. 1	P linear trend	
Retinol	1.3 (0.7-2.4)	0.24	1.0 (0.5-2.0)	0.55	0.24
$\beta$ -Carotene	0.5 (0.3-0.9)	0.10	1.6 (0.8-3.2)	0.19	0.04
Vitamin C	0.5 (0.3-1.0)	0.12	0.7 (0.3-1.3)	0.15	0.96
Vitamin D	0.6 (0.3-1.1)	0.10	0.6 (0.3-1.3)	0.18	0.76
Vitamin E	1.1 (0.6-2.1)	0.55	1.0 (0.5-2.1)	0.78	0.81
Thiamin	0.7 (0.3-1.6)	0.18	0.6 (0.2-1.6)	0.08	0.72
Vitamin B-6	0.5 (0.2-1.0)	0.03	0.4 (0.2-1.0)	0.04	0.84
Vitamin B-12	0.9 (0.5-1.3)	0.80	0.5 (0.3-1.0)	0.03	0.09
Folate	0.4 (0.2-0.9)	0.005	0.6 (0.3-1.2)	0.15	0.54

<sup>1</sup> Models adjusted for age, sex, BMI, and energy and alcohol intakes.<sup>2</sup>  $n = 156$  cases and 269 controls.<sup>3</sup>  $n = 206$  cases and 158 controls.<sup>4</sup> Interaction test between vitamin intake and the smoking status.

similar in smokers and nonsmokers, but were not significant, due to reduced power in the stratified analysis. The association between  $\beta$ -carotene and risk of adenomas was the opposite in smokers and nonsmokers ( $P$  for interaction = 0.04). In nonsmokers, the 4th quartile of intake was associated with a reduced risk of adenomas (OR = 0.5; 95% CI = 0.3-0.9;  $P$  for trend = 0.10), whereas it was associated with a nonsignificantly increased risk in smokers (OR = 1.6; 95% CI = 0.8-3.2;  $P$  for trend = 0.19).

Alcohol intake did not interact with intakes of vitamins or  $\beta$ -carotene to affect the risk of colorectal adenomas (all  $P$  for interaction > 0.10).

Results were of the same magnitude along the bowel in terms of the cancer site (Table 4), although more dramatic in the colon than in the rectum, mainly because there were only 103 rectal adenomas. The significantly inverse associations between risk of adenomas and intakes of vitamin C and B-6, and the borderline association with vitamin D observed for all colorectal adenomas remained for colon adenomas, but not for rectal adenomas. In addition, thiamin intake and the risk of colon adenomas were inversely associated ( $P = 0.03$ ). The interaction between  $\beta$ -carotene and smoking occurred mainly

for colon adenomas,  $P$  for interaction = 0.03. The ORs were 2.1 (95% CI = 1.1-4.0), 2.0 (95% CI = 1.0-3.9), and 1.9 (95% CI = 0.9-4.1) for the 2nd, 3rd, and 4th quartiles of intake, respectively, in current and former smokers; in nonsmokers, the 4th quartile was associated with a reduced risk of adenomas (OR = 0.4; 95% CI = 0.2-0.9). For rectal adenomas,  $\beta$ -carotene intake was associated with a tendency for reduced risk in nonsmokers ( $P = 0.10$ ), and there was no association in current and former smokers ( $P$ , interaction = 0.28).

## DISCUSSION

This study investigated the association between vitamin and  $\beta$ -carotene intakes and the risk of adenoma, globally and according to tobacco consumption (ever vs. never smoked). The risk of colorectal adenomas was inversely associated with vitamin B-6, C, D, and folate intakes, with a dose-effect relation. In addition, vitamin B-12 was associated with a reduced risk of adenomas in smokers.  $\beta$ -Carotene displayed an opposite association with risk of adenomas according to smoking status, with a reduced risk of adenomas in subjects who had

TABLE 4

Vitamin and  $\beta$ -carotene intakes and the risk of colorectal adenomas according to site<sup>1</sup>

Vitamin	Colon ( $n = 280$ cases)			Rectum ( $n = 103$ cases)		
	OR (95% CI) Quartile 4 vs. 1	P linear trend	P interaction <sup>2</sup>	OR (95% CI) Quartile 4 vs. 1	P linear trend	P interaction <sup>2</sup>
Retinol	1.2 (0.7-1.9)	0.63	0.52	1.1 (0.5-2.1)	0.84	0.30
$\beta$ -Carotene	0.8 (0.5-1.4)	0.86	0.03	0.6 (0.3-1.2)	0.18	0.27
Vitamin C	0.6 (0.3-0.9)	0.02	0.36	0.5 (0.3-1.1)	0.13	0.07
Vitamin D	0.6 (0.4-1.0)	0.07	0.85	0.7 (0.3-1.4)	0.42	0.98
Vitamin E	1.1 (0.6-1.8)	0.59	0.90	0.6 (0.3-1.2)	0.31	0.42
Thiamin	0.6 (0.3-1.2)	0.03	0.79	0.6 (0.2-1.5)	0.12	0.72
Vitamin B-6	0.5 (0.2-0.8)	0.01	0.60	0.6 (0.3-1.3)	0.09	0.95
Vitamin B-12	0.7 (0.4-1.2)	0.30	0.26	0.7 (0.4-1.4)	0.40	0.14
Folate	0.4 (0.2-0.7)	0.001	0.31	0.6 (0.3-1.3)	0.14	0.89

<sup>1</sup> Models adjusted for age, sex, BMI, tobacco use, and energy and alcohol intakes.<sup>2</sup> Interaction test between vitamin intake and smoking status.

never smoked and a suggestion of an inverse effect in those who had ever smoked, especially in the colon.

The strengths and limitations of our data set were discussed previously (12). We avoided selection biases of cases and controls, e.g., in terms of social class, diet, or family history, by recruiting them from all private and public endoscopy units in the area. This is rarely achieved in adenoma studies because they are often hospital-based, thus selecting a specific subgroup and potentially reducing the external validity of the study. External validity can also be compromised by refusal; in our study, the refusal rate was moderate, and similar in cases and controls. Cases were slightly older than controls, which could be expected because the prevalence of adenomas increases with age, but all models were adjusted for age, thus limiting this potential confounding. Another limitation of case-control studies is the retrospective assessment of risk factors. However, our study was designed with special care regarding the dietary interviews, i.e., cases were interviewed shortly after diagnosis, and the dietary interviews were designed to be specially adapted to our population, following the pattern of meals, and using a validated questionnaire (13).

The beneficial effect of folate on the risk of colorectal adenomas or cancer has received considerable attention and was reviewed recently (8); the effect is attributed to its role in DNA methylation (15). In our study, the protective effect of folate on the risk of adenomas was not influenced by smoking status. A reduced risk of adenomas with high intakes of vitamins B-6 and B-12 was also described by others for colorectal adenomas (15) or cancers (16) and was attributed to the fact that these vitamins are cofactors of folate metabolism (16,17).

Antioxidant vitamins may play a role in preventing colorectal cancer because several studies demonstrated a role of oxidative stress in this cancer (18). In agreement with our findings, vitamin C intake (19) or serum concentrations (20) were found to be inversely associated with the risk of colorectal adenomas in observational studies. The results of the intervention studies were less supportive (21), although to our knowledge, none investigated the effect of vitamin C separately.

We observed that vitamin D intake was slightly inversely associated with the risk of colorectal adenomas, in agreement with others (9), although a recent review of the literature regarding colorectal cancers concluded that analyses limited to dietary vitamin D tended to have mixed results (22).

Lifetime tobacco smoking has been consistently associated with an increased risk of colorectal adenomas, as reported in our study (11) as well as in most other studies as reviewed in (7). There is usually a strong dose-effect relation with the number of pack-years smoked. It was proposed that smoking influences mainly the earlier steps of the adenoma-carcinoma sequence, with tobacco acting as an initiator (23).  $\beta$ -Carotene, a provitamin with strong antioxidant potential, was proposed as a chemopreventive agent against several neoplasms (24,25), because high fruit and vegetable intake is consistently associated with a reduced risk of most neoplasms (26) and there was no known toxic effect. The first adverse effects of  $\beta$ -carotene supplementation were reported in subjects at high risk of lung cancer, especially heavy smokers, with an increased risk of neoplasms and death in the supplemented groups (5,6). For colorectal neoplasms, intervention studies failed to demonstrate a protective effect of  $\beta$ -carotene on adenoma recurrence (2,3), and there was even a nonsignificant increase in risk in the supplemented group (3). A recent intervention trial attempted to determine whether alcohol and tobacco habits could modulate the effect of supplemental  $\beta$ -carotene (4). A significantly reduced risk of adenoma recur-

rence was observed in subjects who neither smoked nor drank, whereas a significant opposite effect was registered in smokers who drank >1 alcoholic beverage/d. However, the Alpha-Tocopherol Beta-carotene study did not report an increased risk of colorectal neoplasms, neither adenomas (27) nor cancers (28) among smokers supplemented with  $\beta$ -carotene. In the Physicians Health Study (29), the supplemented group even had a nonsignificant decreased risk of colorectal cancers.

To the best of our knowledge, our study is the first to suggest that lifetime smoking status, i.e., ever vs. never smoked, could modulate the effect of dietary (and not only supplemental)  $\beta$ -carotene on the risk of colorectal adenomas. To date, it has been thought that only pharmacologic doses of  $\beta$ -carotene could be deleterious in association with tobacco (30-32), doses that can, however, be reached by a dietary intake of 2 or 3 carrots/d. Our results are consistent with a recent case-control study on colorectal cancer, suggesting an interaction between smoking and dietary  $\beta$ -carotene (33). We observed a more marked effect on colon adenomas than on rectal adenomas. In a small biological study, the  $\beta$ -carotene concentration was found to decrease in the normal mucosa from the right to the left colon, thus suggesting a differential effect of  $\beta$ -carotene along the colon, but no measurement was made on the rectum (34). In the same study,  $\beta$ -carotene concentration was lower in adenomas than in adjacent or normal mucosa. The metabolism of  $\beta$ -carotene could thus differ in adenomatous tissue compared with normal tissue, which is consistent with findings indicating an effect of  $\beta$ -carotene on adenoma risk. In vitro models demonstrated that  $\beta$ -carotene may serve as an antioxidant or as a prooxidant, depending on the redox potential of the biological environment in which it acts. Although  $\beta$ -carotene exerts a growth inhibitory and proapoptotic effect on malignant colonic cell lines (35), possibly via the suppression of cyclooxygenase-2 (36), it can enhance DNA oxidative damage and interact on p53-related pathways when cells are exposed to tobacco condensate (37).

Supplement use was not investigated in our study because it was uncommon in our population at the time of the study. The prevalence of vitamin-mineral dietary supplement use represented only ~10% of the French population, all nutrients together, thus leading to a very low proportion of consumers for each specific nutrient (38). Therefore, supplement use is not likely to have strongly biased our results, other than potentially reduce the power of the study.

In conclusion, evidence is accumulating that  $\beta$ -carotene has a global beneficial effect on the risk of neoplasia in nonsmokers but a potentially adverse effect on subjects ever exposed to tobacco. Although adenomas are only precursor lesions of colorectal cancer, the data presented herein strongly suggest that utmost caution should be taken when prescribing high levels of  $\beta$ -carotene for subjects who ever smoked, especially through fortified foods or supplements.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Brigitte Lieubray, Claude Grillet, and Claude Belghiti for performing the interviews, Drs. Bataillon, Bedenne, Carli, Cambert, Carauder, Hillon, Jacquot, Klepping, Massart, Meny, Riot, Roy, and Villand for advising their patients to participate, and S. L. Sahbi for critical comments and excellent pre-submission editorial assistance.

#### LITERATURE CITED

- Ferraroni M, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S, Decarli A. Selected micronutrient intake and the risk of colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1994;70:1150-5.
- Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH, Jr., Beck GJ, Bond



- JH, Colacchio TA, Collier JA, Frankl HD, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Jul 21;331(3):141-7.
3. MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H, Lambert J, Newland RC, Ngu M, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. The Australian Polyp Prevention Project. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Dec 6;87(23):1760-6.
  4. Baron JA, Cole BF, Mott L, Haile R, Grau M, Church TR, Beck GJ, Greenberg ER. Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003 May 21;95(10):717-22.
  5. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Apr 14;330(15):1029-35.
  6. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996 May 2;334(18):1150-5.
  7. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2001;10:725-31.
  8. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr*. 2002;132(8 Suppl):2350S-5.
  9. Kampman E, Giovannucci E, Van't Veer P, Rimm E, Stampfer MJ, Colditz GA, Kok FJ, Willett WC. Calcium, vitamin D, dairy foods, and the occurrence of colorectal adenomas among men and women in two prospective studies. *Am J Epidemiol*. 1994;139:16-29.
  10. Faivre J, Boutron MC, Doyon F, Pignatelli M, Kronberg O, Giacosa A, de Oliveira H, Benito E, O'Morain C. The ECP calcium fibre polyp prevention study preliminary report. ECP Colon Group. *Eur J Cancer Prev*. 1993 Jun;2 (Suppl 2):99-106.
  11. Boutron MC, Faivre J, Dop MC, Quipourt V, Senese P. Tobacco, alcohol, and colorectal tumors: a multistep process. *Am J Epidemiol*. 1995 Jun 1;141(11):1038-46.
  12. Senese P, Boutron-Ruault MC, Faivre J, Chatelein N, Belghiti C, Meance S. Foods as risk factors for colorectal adenomas: a case-control study in Burgundy (France). *Nutr Cancer*. 2002;44(1):7-15.
  13. Boutron MC, Faivre J, Milan C, Lormerie B, Esteve J. A comparison of two diet history questionnaires that measure usual food intake. *Nutr Cancer*. 1989; 12(1):83-91.
  14. Lieubray-Bornet B, Grillet-Cousin N, Belghiti-Desprat C, Milan C, Boutron M-C, Faivre J. Food composition table for the analysis of European multicentric studies. Lyon, France: Oza reproduction; 1995.
  15. Martinez ME, Henning SM, Alberts DS. Folate and colorectal neoplasia: relation between plasma and dietary markers of folate and adenoma recurrence. *Am J Clin Nutr*. 2004;78:691-7.
  16. Hernack L, Jacobs DR, Jr., Nicodemus K, Lazovich D, Anderson K, Folsom AR. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer*. 2002;43(2):152-8.
  17. Medina M, Urdiales JL, Amoros-Sanchez ML. Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions. *Eur J Biochem*. 2001 Jun;268(14):3871-82.
  18. Gasche C, Chang CL, Rhee J, Goel A, Boland CR. Oxidative stress increases frameshift mutations in human colorectal cancer cells. *Cancer Res*. 2001 Oct 15;61(20):7444-8.
  19. Almendinger K, Hofstad B, Trygg K, Hoff G, Hussain A, Vatn M. Current diet and colorectal adenomas: a case-control study including different sets of traditionally chosen control groups. *Eur J Cancer Prev*. 2001 Oct;10(5):395-406.
  20. Saygili EI, Konukoglu D, Papila C, Akcay T. Levels of plasma vitamin E, vitamin C, TBARS, and cholesterol in male patients with colorectal tumors. *Biochemistry*. 2003;88:325-8.
  21. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004 Oct 2;364(9441):1219-28.
  22. Grant WB, Garland CF. A critical review of studies on vitamin D in relation to colorectal cancer. *Nutr Cancer*. 2004;48(2):115-23.
  23. Terry MB, Neugut AI. Cigarette smoking and the colorectal adenoma-carcinoma sequence: a hypothesis to explain the paradox. *Am J Epidemiol*. 1998 May 15;147(10):903-10.
  24. Hennekens CH, Mayrent SL, Willett W. Vitamin A, carotenoids, and retinoids. *Cancer*. 1986 Oct 15;56(6 Suppl):1837-41.
  25. Kumrat T, Moon TE, Meyskens FL, Jr. Vitamin A: evidence for its preventive role in human cancer. *Nutr Cancer*. 1983;5(2):96-106.
  26. Fiboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 2003 Sept;78(3 Suppl):558S-69.
  27. Malila N, Virtamo J, Virtanen M, Albanes D, Tangrea JA, Huttunen JK. The effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on colorectal adenomas in middle-aged male smokers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 1999;8: 489-93.
  28. Malila N, Virtamo J, Virtanen M, Pielinen P, Albanes D, Teppo L. Dietary and serum alpha-tocopherol, beta-carotene and retinol, and risk for colorectal cancer in male smokers. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:815-21.
  29. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996 May 2;334(18):1145-9.
  30. Duffield-Lillico AJ, Begg CB. Reflections on the landmark studies of beta-carotene supplementation. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Dec 1;96(23):1729-31.
  31. Russell RM. The enigma of beta-carotene in carcinogenesis: what can be learned from animal studies. *J Nutr*. 2004;134:262S-5.
  32. Bendich A. From 1989 to 2001: what have we learned about the "biological actions of beta-carotene"? *J Nutr*. 2004;134:225S-30.
  33. Nkundjook A, Ghadirian P. Dietary carotenoids and risk of colon cancer: case-control study. *Int J Cancer*. 2004 May 20;110(11):110-6.
  34. Muhlhof A, Buhler-Rittler B, Frank J, Zoller WG, Merkle P, Bosse A, Heinrich F, Biesalski HK. Carotenoids are decreased in biopsies from colorectal adenomas. *Clin Nutr*. 2003 Feb;22(1):65-70.
  35. Palozza P, Serini S, Torsello A, Di Nicuolo F, Piccioni E, Ubaldi V, Pioli C, Wolf FI, Calviello G. beta-Carotene regulates NF-kappaB DNA-binding activity by a redox mechanism in human leukemia and colon adenocarcinoma cells. *J Nutr*. 2003; 133:381-8.
  36. Palozza P, Serini S, Maggiano N, Tringali G, Navarra P, Panfili FO, Calviello G. beta-Carotene downregulates the steady-state and heme oxygenase-1-induced COX-2 pathways in colon cancer cells. *J Nutr*. 2005;135:129-36.
  37. Palozza P, Serini S, Di Nicuolo F, Boninsigna A, Torsello A, Maggiano N, Panfili FO, Wolf FI, Calviello G, Cittadini A. beta-Carotene exacerbates DNA oxidative damage and modifies p53-related pathways of cell proliferation and apoptosis in cultured cells exposed to tobacco smoke condensate. *Carcinogenesis*. 2004;25:1315-25.
  38. Baudier F, Rodly M, LeBihan G. Baromètre Santé Nutrition. Editions du CFES ed. Paris: CFES Editions; 1996.



**Autres travaux préparés au cours de la thèse, en lien avec celle-ci :**

Articles scientifiques acceptés ou publiés dans des revues internationales à comité de lecture :

**Touvier M, Lioret S, Vanrullen I, Boclé JC, Boutron-Ruault MC, Berta JL, Volatier JL.**

Vitamin and mineral inadequacy in the French population: estimation and application for the optimisation of food fortification.

En cours de publication dans Int J Vitam Nutr Res

**Martin A, Touvier M, Volatier JL.**

The basis for setting the upper range of adequate intake for regulation of macronutrient intakes, especially amino acids.

J Nutr. 2004 Jun;134(6 Suppl):1625S-1629S.

Posters :

**Touvier M, Volatier JL, Martin A.**

Poster pour la 9<sup>ème</sup> Conférence Européenne de Nutrition (Rome, 2003) : « Assessment of the impact of fortification on nutrient intakes : a Monte Carlo approach »

**Lafay L, Touvier M, Lioret S, Blineau V, Dufour A, Christine M, Volatier JL.**

Poster pour l'International Conference on Dietary Assessment Methods (ICDAM Copenhague, 2006) : « French Individual National Food Consumption Survey 2 (2005-2006): Results of a Pilot study ». (Poster en cours de préparation. L'abstract accepté correspondant est présenté dans cette annexe).

Rapports officiels :

**Groupe de travail Iode de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.**

(dont je faisais partie et pour lequel j'ai conduit l'ensemble des analyses statistiques présentées dans ce rapport)

Evaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agroalimentaires. Mars 2005. Rapport disponible sur le site Internet de l'AFSSA ([www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)). Le résumé du rapport est présenté dans cette annexe.

Ouvrages ou articles de vulgarisation scientifique :

**Touvier M, Kalonji E.**

Chapitre "L'Iode" du livre "Nutrition et risques alimentaires" Volume 1. Les cahiers de l'AFSSA. Editions Textuel. Mars 2005

**Touvier M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC.**

Beta-carotene is associated with lower risk of some cancers in women nonsmokers but with higher risk in women smokers. [Article in French].

Med Sci (Paris). 2006 Mar;22(3):319-20.

**Vitamin and mineral inadequacy in the French population: estimation and application for the optimisation of food fortification**

Mathilde Touvier<sup>1</sup>, Sandrine Lioret<sup>1</sup>, Isabelle Vanrullen<sup>1</sup>, Jean-Christophe Boclé<sup>1</sup>, Marie-Christine Boutron-Ruault<sup>2</sup>, Jean-Louis Berta<sup>1</sup>, Jean-Luc Volatier<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> AFSSA (French Food Safety Agency). DERNS. 27-31 Avenue du Général Leclerc. 94701 Maisons-Alfort Cedex, France; Mathilde Touvier: corresponding author: Tel: +33.1.49.77.38.14; Fax: +33.1.49.77.38.92; m.touvier@afssa.fr

<sup>2</sup> INSERM, Equipe E3N, EMT, Institut Gustave Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France; Tel: +33.1.42.11.64.66 ; Fax: +33.1.42.11.40.00 ; boutron@igr.fr

Running title : Micro-nutrient inadequacy and food fortification

Keywords: Vitamins / Minerals / Inadequate intake / Safe intake / Fortified foods

Sponsorship: French Departments of Agriculture (DGAL), Consumption (DGCCRF) and Health (DGS) / French Food Safety Agency.

## **Abstract**

The objective was to assess the prevalence of inadequate micro-nutrient intake in a representative sample of the French population, which to our knowledge, had never been done before, and to use this concept to optimise efficiency and safety of food fortification. The INCA survey collected food intake data using a 7-day record, for 2373 subjects (4–92 years). The prevalence of inadequacy for calcium, magnesium, iron, vitamins C, A, B6, B12, thiamin, riboflavin, niacin, pantothenic acid and folate was estimated by the proportion of subjects with intake below the Estimated Average Requirement. We also calculated daily consumption of 44 food groups by age and gender. This paper shows how the combination of both data sets, i.e., inadequacy and food consumption data, allows a preliminary screening of potential food vehicles, in order to optimise fortification. The prevalence of inadequacy was particularly high for the following groups: for calcium, females aged 10–19 years (73.5%) or aged 55–90 years (67.8%) and males aged 15–19 years (62.4%) or aged 65–92 years (65.4%); for magnesium, males aged 15–92 years (71.7%) and females aged 10–90 years (82.5%); for iron, females aged 15–54 years (71.1%); and for vitamin C, females aged 15–54 years (66.2%). Two examples are provided to illustrate the proposed method for the optimisation of fortification.

## **Introduction**

Recent Recommended Dietary Allowances [1, 2] have been established to cover nutritional requirements for 97.5% of the population. The requirement is the amount of nutrient necessary to satisfy the functional needs of the body, to ensure nutrient stores, and, when strong evidence exists, to prevent long term disease. Inadequacy corresponds to intake below individual requirement. An individual who has intake below his/her requirement level may face problems of clinical deficiency (a state of inadequacy accompanied by clinical signs) or insufficiency (a state of inadequacy measurable by biological markers, but without clinical sign). However, intake may be lower than requirement without leading to deficiency or insufficiency. This physiological situation of inadequacy is in fact concerning because it may lead over time to reduced nutrient stores and thus possibly to deficiency, and also to increased risk of chronic diseases. We evaluated dietary micro-nutrient inadequacy by age and gender, on a representative sample of the French population, which to our knowledge, had never been done before.

Clear evidence exists about relationships between low or excessive nutrient intake, and several pathological conditions [2–6]. Many studies [7–18] have shown that the fortification practices which have been in place so far in different countries have often contributed to improve the state of insufficient dietary micronutrient intake. Thus, provided that risks of excesses are correctly monitored, fortification could be a strategic public health tool to improve the nutritional status of a population [19]. The new European regulation about food fortification [20], currently under discussion, tends to authorise most micro-nutrient fortification practices provided that they do not represent a risk for consumers. An increase in voluntary fortification practices is thus probable in the near future. In this context, it is a public health challenge to find methods to optimise the benefit/risk ratio of food fortification. Up to now, fortification practices have been empirically conducted, on a case by case basis. Only few studies have been conducted in order to propose general methods, applicable to a large range of micro-nutrients, to guide and structure food fortification in developed countries [1, 3, 21–24]. This paper suggests a general method, based on the concept of nutrient inadequacy, for a preliminary screening of potential food vehicles, in order to optimise both mandatory and voluntary food fortification practices. Indeed, the choice of a pertinent food vehicle has always been a major concern for mandatory fortification, the goal of such practices being the improvement of public health. For voluntary fortification, absence of risk has always been the major factor to be taken into account, but nutritional benefits are entering more and more into consideration, therefore the choice of appropriate food vehicles is emerging as a new objective.

## Subjects and Methods

### *Subjects*

The analyses conducted in this study were based on the INCA1 survey sample (Enquête Individuelle et Nationale sur les Consommations Alimentaires) of 2373 subjects (4–92 years), non-pregnant, non-institutionalised and excluding under reporting for energy intake according to the Goldberg criterion [25]. The Goldberg criterion was applicable for subjects aged 15 years and more, among whom 25.9% were excluded; similar rates have been observed for comparable study design [26]. More precisely, exclusion for under-reporting represented respectively: 9.0%, 28.9% and 15.8% in men aged 15–19, 20–64, and 65–92 years ; and 7.6%, 29.0%, 27.3% and 28.9% in women aged 15–19, 20–35, 36–54, and 55–90 years. Methods and subjects of the INCA1 survey have been described in detail elsewhere [27]. The INCA1 survey is a French representative population-based nutrition survey, conducted between 1998 and 1999 by the Research Centre for the Study and the Observation of Way of Lifestyle habits (CREDOC) and the French Food Safety Agency (AFSSA). The INCA1 survey obtained approval from the French National Commission for Computed Data and Individual Freedom (Commission Nationale Informatique et Libertés).

### *Data collection*

Food intake data was collected using a 7-day food record. Food portions were estimated by subjects using the Su.Vi.MAX food portion-size tool [28]. Nutrients of interest in this study were the ones for which reliable CIQUAL (the French Dietary Composition Centre) food composition data [29] were available: vitamins A (retinol + 1/6 beta-carotene), C, B6 and B12, thiamin, riboflavin, niacin, pantothenic acid, folate, calcium, iron and magnesium. Data collection lasted one year. Socio-demographic data was collected by a face-to-face questionnaire.

### *Analysis*

#### Dietary inadequacy

Before calculating the prevalence of inadequate nutrient intake, the measurement error model proposed by the National Research Council [30] and developed by Nusser et al. [31, 32] was applied to observed daily intake, in order to remove the effects of day-to-day intake variability.

Previous work [33–35] established that the prevalence of inadequate intake of a micro-nutrient in a given population group is estimated by the percentage of individuals whose usual intake is less than the estimated average requirement (EAR). This approach does not apply to vitamin D due to its high level of endogenous synthesis. EAR is the average daily nutrient intake level estimated to meet the requirements of half the healthy individuals in a particular life stage and of a particular gender group [34]. By definition [2, 36–39], Recommended Dietary Allowances (RDA) and EAR are linked by the following formula: EAR +

2 x Standard Deviation of requirement = RDA. Except for a few nutrients, standard deviation of requirement is generally assumed to be 15%EAR [2]. Thus EAR = 0.77 x RDA for all nutrients, except for magnesium, vitamin B6 and B12 (EAR = 0.83 x RDA) and for folate (EAR = 0.71 x RDA) [2, 35].

We estimated the prevalence of inadequacy and its 95% confidence interval (95%CI) in the INCA1 population for each nutrient and each age-gender group, by using the EARs established for the French population [2]. We considered as 'particularly at risk' of nutrient inadequacy the groups for which the 95%CI of the inadequacy prevalence included a value equal to or above 70%, and did not include the 50% value.

#### Food consumption

The mean daily food intake was evaluated for 44 food groups, the subjects being grouped by age and gender. A subject was considered to be a 'consumer' for a given food group if he/she declared having eaten one or several food items of this food group at least once in the 7-day record. The proportion of consumers for each food group depends on the length of the observation period and should only be considered as useful for ranking age-gender groups among themselves. Mean intake for each food group (in g/day) was then calculated for consumers only. We deduced which food groups were consumed whether in high or low quantity by each group of subjects.

#### Screening of potential food vehicles in order to optimise food fortification

The two data sets, i.e., the determination of age-gender groups particularly at risk of inadequacy on the one hand, and the assessment of mean daily food consumption for each group of the population on the other hand, can be combined to make a preliminary choice of potential food vehicles for fortification. For a given nutrient, whenever possible, the general concept is to consider a food vehicle as a potential candidate for fortification when it is highly consumed by groups at risk of inadequacy and less intensively consumed by the other groups (who may not need to increase their intake for that nutrient and for whom fortification could even lead to potential over consumption). We provided two examples of the method applied to the optimisation of calcium fortification.

## **Results**

### Dietary inadequacy

Table I presents the prevalence of inadequacy for each nutrient and age-gender group. The following groups were identified as being particularly at risk of nutrient inadequacy: for calcium, females aged 10–19 years or aged 55–90 years and males aged 15–19 years or aged 65–92 years; for magnesium, males aged 15–92 years and females aged 10–90 years; for iron, females aged 15–54 years; and for vitamin C,

females aged 15–54 years. The prevalence of inadequacy was low in most age-gender groups for niacin and vitamin B12.

#### Food consumption

The consumption of 44 food groups by the French population, grouped by age and gender, is described in Table II for subjects aged 4–19 years, and in Table III for subjects aged 20–92 years. These results show which food groups are more or less intensively consumed by which age-gender groups of the population, in terms of proportion of consumers and amounts consumed. For example, the proportion of consumers was higher for soups and lower for pizzas/quiches/savoury pastries and sandwiches/snacks among men aged 65–92 years and women aged 55–90, as compared to younger subjects.

#### Screening of potential food vehicles in order to optimise food fortification

Data on food consumption and on inadequacy were combined in order to guide a preliminary choice of a potential vehicle for fortification. We provide two examples. Women aged 55–90 years, and men aged 65–92 years have been identified as at high risk of inadequacy for calcium. Both groups were heavy consumers of soup: 75% of the subjects declared eating soup in the record and mean quantities ingested were significant (198g/d for men aged 65–92 years, and 214g/d for women aged 55–90 years). In addition, groups not especially at risk of calcium inadequacy were notably less intense consumers of soup (a maximum of 54% of soup consumers, in women aged 36–54 years). These data suggest that soup could potentially be a pertinent vehicle for calcium fortification.

The second example concerns milk and calcium. Milk was highly consumed by females aged 10–19 years and males aged 15–19 years (more than 75% of consumers and in significant amounts: 209g/d for females aged 10–14 years, 187g/d for females aged 15–19 years, and 202g/d for males aged 15–19 years), who were identified as being at risk of calcium inadequacy. Milk was less intensively consumed (less than 65% of consumers) by adult men (20–64 years) and women aged 36–54 years, who were not particularly at risk of calcium inadequacy. This suggests that milk could be another potential vehicle for calcium fortification.

### **Discussion**

We provided new data for a large range of micro-nutrients, about groups particularly at risk of inadequacy in the French population. Our results were consistent with the few earlier non-nationally representative studies [40, 41] that investigated age-gender groups at risk of low nutrient intake in France, using other methods, such as biochemical measurements of the nutritional status. In a review of these studies, Potier de Courcy et al. [40] notably described the following groups as being at risk of low intake: males and females aged 18 years and more for magnesium; females aged 14–18 years, males aged 65 years and more, and females aged 55 years and more for calcium; and females aged 14–18 years for iron.



It has been demonstrated that the EAR was the most appropriate cut-off point to obtain a non-biased estimate of the prevalence of inadequacy [33, 35]. The method is most accurate if requirement distribution is symmetrical, if variability in intake is higher than variability in requirement and if intake and requirement are independent [33]. These conditions were globally satisfied for all studied nutrients, although slightly less accurate for iron because its distribution is skewed due to a high requirement in a proportion of menstruating women [42, 43], leading to a potential underestimation of the prevalence of inadequacy for this nutrient. Under-reporters were excluded from our study because misreporting of food consumption can affect the estimation of inadequacy [33, 34, 44]. Our main goal was to discriminate age-gender groups particularly at risk, rather than to determine the precise value of the prevalence of inadequacy. We used the recent French reference values for EAR [2], which are of the same order of magnitude as the EAR recently defined by the US Institute of Medicine [36–39] (the latter being slightly lower for vitamin C and iron in women, and higher for folate). Whereas the estimation of the prevalence of inadequacy is objective and based on consistent scientific evidence, the decision of which group can be considered as ‘at risk of inadequacy’ is normative and partly relies on political and public health choices (based on the notion of acceptable risk, commonly used in the field of risk management).

We focused on the concept of inadequacy to identify which groups of the population might need fortified food. However, for specific nutrients, reliable information is sometimes available about deficiency at the national level (with biological or clinical data), or about the need of supra-optimal intake (folate for women of childbearing age for example [45]). These data should be considered in order to obtain a more complete picture of the groups needing an increase in their nutrient intake [1]. Severity and reversibility of health effects due to low intake, which differ from one nutrient to another, are also important pieces of information to be taken into account [1, 6, 23]. Other characteristics than age and gender can be considered to define groups at risk of insufficient intake (vegetarians, heavy drinkers or smokers, pregnant women, subjects on a restrictive diet, or suffering from a specific disease, or belonging to a low socio-economic class, etc.) [46].

Our work demonstrated how the concept of groups at risk of inadequacy could be used, combined with detailed food consumption data, to make a first screening of potential food vehicles, in order to optimise efficiency and safety of fortification practices. The consumption data presented for 44 food groups in this study can be refined if we want to fortify a specific food item and not the entire food group. For a given nutrient and age-gender group, it may also be interesting to consider food intake and proportions of consumers in the extreme quartiles of nutrient consumption. This may help to find a vehicle more specifically consumed by people with very low intake within a group identified as being at risk of inadequacy [47, 48].

Additional aspects must be considered to choose a food vehicle, such as bioavailability, stability, technical feasibility, costs and sensorial aspects [5, 24, 49, 50]. Our method suggested that soups could be a potential vehicle for calcium fortification. It would be important to check that manufactured (and not only home-made) soup is consumed by the targeted groups, as only industrial soup could be fortified. Nutritional qualities of the food also need to be considered [47]. For example, it would be preferable to avoid products with a very high fat or sugar content [3], in accordance with current recommendations [51–53]. Besides, to choose as vehicle for fortification a food which already contains the nutrient of interest could limit issues of unfavourable interactions between nutrients and distortions in the perception of food composition by consumers [3].

It might be interesting to combine several vehicles, as the pertinence of a food as a vehicle may fluctuate between all age-gender groups. This combination would also allow the reduction of the dose of added nutrient in one particular food vehicle and thus decrease the risk of excessive intake for high consumers of the specific food.

Our method provides a guide for a preliminary screening of potential food vehicles for fortification. The next step consists in case by case quantitative simulation studies (for each nutrient, food vehicle, and public health issue) to evaluate the impact of the fortification involving the candidate food vehicle on the statistical distribution of the intakes. These simulations must consider several hypotheses on the market shares of the candidate vehicle, in order to determine the dose of the nutrient to be added and to assess the nutritional benefit and safety of the fortification. A model could be considered as safe if the high percentiles (95th or 97.5th) of the nutrient intake distribution were below tolerable upper intake levels (ULs), with a discussion in relation to the severity and reversibility of adverse effects linked to over consumption of the nutrient [1, 3, 6]. A model could be considered as efficient if it reduced the prevalence of inadequacy for the nutrient in question, especially in targeted groups.

When RDA and ULs are close, other methods could be suggested to assess the risk of insufficient and excessive intake, and to evaluate the risk-benefit ratio of a fortification. For example, Renwick et al [6] proposed a method which takes into account quantitative and qualitative data on adverse health effects associated with over- or under-consumption of nutrients. However, this method and its application in the field of optimisation of food fortification is still under discussion.

When the INCA survey was set up, the market of fortified foods was relatively limited in France, except for breakfast cereals, which were almost all fortified. Our food consumption data did not allow us to distinguish between fortified and non-fortified items. Therefore, the non-fortified composition values were used, except for breakfast cereals, for which the CIQUAL food composition tables properly consider the level of nutrients after fortification.

Data on dietary supplement use was not available in the present study, but should be included in future similar surveys, as supplement use could increase the risk of exceeding the UL and decrease the inadequacy for several nutrients, as shown previously [54]. Inadequacy observed in the INCA study may therefore be slightly over-estimated, but the prevalence of supplement use in the French population was low at the time of the study [55], thus limiting potential bias due to lack of information on supplement use. In conclusion, this paper presented original data on the prevalence of micro-nutrient inadequacy by age and gender in France. We showed how this identification of groups at risk, combined with data on food consumption, allows a first screening of potential food vehicles, in order to optimise efficiency and safety of food fortification. This method is based on cross-sectional food consumption studies performed at one point in time and before the date the fortified product was placed on the market. Therefore, caution is essential as it is difficult to predict the evolution of food consumption and thus nutritional intake over time, notably due to the emergence of new fortified products on the market, accompanied by claim-based advertising [3]. It is necessary to verify, after a product is available on the market, that the benefit and safety of the fortification practice are consistent with simulation predictions [1, 9, 23]. More generally, it is essential to evaluate efficiency and safety of supplementation and fortification practices [56], which is one of the major objective of the next French national dietary survey, INCA2, planned for 2006.

### **Acknowledgments**

The authors especially thank all the other members of the French Food Safety Agency working group (September 2002 – February 2004) ‘Specification for the selection of a Nutrient-Vector Food pair’ (Chairman: Professor M. Krempf). We also thank J. Ireland and C. Holmes for their advice and suggestions.

## References

1. Institute of Medicine (2004) Dietary reference intakes: guiding principles for nutrition labelling and fortification. *Nutr. Rev.* 62, 73.
2. Martin, A. (2001) Nutritional Recommendations for the French Population. *Sci. Aliments.* 21, 309.
3. Meltzer, H.M., Aro, A., Andersen, N.L., Koch, B. and Alexander, J. (2003) Risk analysis applied to food fortification. *Public Health Nutr.* 6, 281.
4. Hathcock, J.N. (1997) Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am. J. Clin. Nutr.* 66, 427.
5. Hornig, D.H. and Walter, P. (2004) Risk assessment and risk management of vitamins and minerals. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 74, 223.
6. Renwick, A.G., Flynn, A., Fletcher, R.J., Muller, D.J., Tuijelaars, S. and Verhagen, H. (2004) Risk-benefit analysis of micronutrients. *Food Chem. Toxicol.* 42, 1903.
7. Berner, L.A., Clydesdale, F.M. and Douglass, J.S. (2001) Fortification contributed greatly to vitamin and mineral intakes in the United States, 1989-1991. *J. Nutr.* 131, 2177.
8. Sichert-Hellert, W., Kersting, M. and Manz, F. (2001) Changes in time-trends of nutrient intake from fortified and non-fortified food in German children and adolescents--15 year results of the DONALD study. Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study. *Eur. J. Nutr.* 40, 49.
9. Quinlivan, E.P. and Gregory, J.F., 3rd. (2003) Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am. J. Clin. Nutr.* 77, 221.
10. Ortega, R.M., Requejo, A.M., Redondo, R., Lopez-Sobaler, A.M., Andres, P., Ortega, A., Gaspar, M.J., Quintas, E. and Navia, B. (1996) Influence of the intake of fortified breakfast cereals on dietary habits and nutritional status of Spanish schoolchildren. *Ann. Nutr. Metab.* 40, 146.
11. Prynne, C.J., Paul, A.A., Price, G.M., Day, K.C., Hilder, W.S. and Wadsworth, M.E. (1999) Food and nutrient intake of a national sample of 4-year-old children in 1950: comparison with the 1990s. *Public Health Nutr.* 2, 537.
12. McNulty, H. (1999) Towards improving dietary intakes and health: the contribution of fortified foods. *Scandinavian Journal of Nutrition.* 43, 106S.
13. Thane, C.W. and Bolton-Smith, C. (2003) Fortification in the UK: impact on calcium intake in young people aged 4-18 years. *Proceedings of the Nutrition Society.* 62, 84A.
14. Subar, A.F., Krebs-Smith, S.M., Cook, A. and Kahle, L.L. (1998) Dietary sources of nutrients among US children, 1989-1991. *Pediatrics.* 102, 913.
15. Subar, A.F., Krebs-Smith, S.M., Cook, A. and Kahle, L.L. (1998) Dietary sources of nutrients among US adults, 1989 to 1991. *J. Am. Diet. Assoc.* 98, 537.
16. Serra-Majem, L. (2001) Vitamin and mineral intakes in European children. Is food fortification needed? *Public Health Nutr.* 4, 101.
17. Galvin, M.A., Kiely, M. and Flynn, A. (2003) Impact of ready-to-eat breakfast cereal (RTEBC) consumption on adequacy of micronutrient intakes and compliance with dietary recommendations in Irish adults. *Public Health Nutr.* 6, 351.
18. Wagner, K.H., Blauensteiner, D., Schmid, I. and Elmadfa, I. (2005) The role of fortified foods--situation in Austria. *Forum Nutr.* 84.
19. Backstrand, J.R. (2002) The history and future of food fortification in the United States: a public health perspective. *Nutr. Rev.* 60, 15.
20. Council of the European Union (2005) Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods--Outcome of proceedings (Legislation in preparation), Brussels.
21. Flynn, A., Moreiras, O., Stehle, P., Fletcher, R.J., Muller, D.J. and Rolland, V. (2003) Vitamins and minerals: a model for safe addition to foods. *Eur. J. Nutr.* 42, 118.
22. AFSSA (2002) Report from the AFSSA Expert Committee on Human Nutrition on food fortification by vitamin and mineral: meeting the nutritional and safety needs of the consumer, Maisons-Alfort.

23. L'Abbe, M.R., Cockell, K.A. and Lee, N.S. (2003) Micronutrient supplementation: when is best and why? *Proc. Nutr. Soc.* 62, 413.
24. Mertz, W. (1997) Food fortification in the United States. *Nutr. Rev.* 55, 44.
25. Goldberg, G.R., Black, A.E., Jebb, S.A., Cole, T.J., Murgatroyd, P.R., Coward, W.A. and Prentice, A.M. (1991) Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur. J. Clin. Nutr.* 45, 569.
26. Haraldsdottir, J. and Sandstrom, B. (1994) Detection of underestimated energy intake in young adults. *Int. J. Epidemiol.* 23, 577.
27. Volatier, J.L., coord. and AFSSA (2000) Enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires (INCA), Tec&Doc, Paris.
28. Hercberg, S., Deheeger, M. and Preziosi, P. (1994) SU.VI.MAX Portions alimentaires Manuel-photos pour l'estimation des quantités, Paris.
29. Favier, J.C., Ireland-Ripert, J., Toque, C. and Feinberg, M. (1995) Répertoire général des aliments, Tec&Doc, Paris.
30. National Research Council (1985) Nutrient adequacy: assessment using food consumption surveys, Subcommittee on Criteria for Dietary Evaluation, Washington DC.
31. Nusser, S.M., Carriquiry, A.L., K.W., D. and W.A., F. (1996) A semiparametric transformation approach to estimating usual daily intake distribution. *Journal of the American Statistical Association.* 91, 1440.
32. Hoffmann, K., Boeing, H., Dufour, A., Volatier, J.L., Telman, J., Virtanen, M., Becker, W. and De Henauw, S. (2002) Estimating the distribution of usual dietary intake by short-term measurements. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56 Suppl 2, S53.
33. Carriquiry, A.L. (1999) Assessing the prevalence of nutrient inadequacy. *Public Health Nutr.* 2, 23.
34. Murphy, S.P. and Poos, M.I. (2002) Dietary Reference Intakes: summary of applications in dietary assessment. *Public Health Nutr.* 5, 843.
35. de Lauzon, B., Volatier, J.L. and Martin, A. (2004) A Monte Carlo simulation to validate the EAR cut-point method for assessing the prevalence of nutrient inadequacy at the population level. *Public Health Nutr.* 7, 893.
36. Institute of Medicine (1997) Dietary reference intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride, National Academy Press, Washington DC.
37. Institute of Medicine (1998) Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline, National Academy Press, Washington DC.
38. Institute of Medicine (2000) Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids, National Academy Press, Washington DC.
39. Institute of Medicine (2001) Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc, National Academy Press, Washington DC.
40. Potier de Courcy, G. (1999) Estimation du statut en vitamines et minéraux de la population française, d'après des enquêtes récentes. *Cah. Nutr. Diet.* 34, 77.
41. Galan, P., Yoon, H.C., Preziosi, P., Viteri, F., Valeix, P., Fieux, B., Briancon, S., Malvy, D., Roussel, A.M., Favier, A. and Hercberg, S. (1998) Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. SUpplementation en Vitamines et Minéraux AntioXydants. *Eur. J. Clin. Nutr.* 52, 383.
42. O'Brien, M.M., Kiely, M., Harrington, K.E., Robson, P.J., Strain, J.J. and Flynn, A. (2001) The North/South Ireland Food Consumption Survey: vitamin intakes in 18-64-year-old adults. *Public Health Nutr.* 4, 1069.
43. Hannon, E.M., Kiely, M., Harrington, K.E., Robson, P.J., Strain, J.J. and Flynn, A. (2001) The North/South Ireland Food Consumption Survey: mineral intakes in 18-64-year-old adults. *Public Health Nutr.* 4, 1081.

44. Becker, W. and Welten, D. (2001) Under-reporting in dietary surveys--implications for development of food-based dietary guidelines. *Public Health Nutr.* 4, 683.
45. Molloy, A.M. (2002) Folate bioavailability and health. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 72, 46.
46. Serra-Majem, L., Ortega, R., Aranceta, J., Entrala, A. and Gil, A. (2001) Fortified foods. Criteria for vitamin supplementation in Spain. *Public Health Nutr.* 4, 1331.
47. Johnson-Down, L., L'Abbe, M.R., Lee, N.S. and Gray-Donald, K. (2003) Appropriate calcium fortification of the food supply presents a challenge. *J. Nutr.* 133, 2232.
48. AFSSA (2004) Specification for the selection of a nutrient-vector food pair, Maisons-Alfort.
49. Hurrell, R.F., Lynch, S., Bothwell, T., Cori, H., Glahn, R., Hertrampf, E., Kratky, Z., Miller, D., Rodenstein, M., Streekstra, H., Teucher, B., Turner, E., Yeung, C.K. and Zimmermann, M.B. (2004) Enhancing the absorption of fortification iron. A SUSTAIN Task Force report. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 74, 387.
50. Fairweather-Tait, S.J. and Teucher, B. (2002) Iron and calcium bioavailability of fortified foods and dietary supplements. *Nutr. Rev.* 60, 360.
51. WHO FAO (2003) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases, Geneva.
52. University of Crete School of Medicine (2000) EURODIET - Nutrition and Diet for Healthy Lifestyles in Europe - Science and Policy Implications, Crete.
53. Haut Comité de la Santé Publique (2000) Pour une politique nutritionnelle de la santé publique en France - Enjeux et propositions, ENSP, Rennes.
54. Touvier, M., Boutron-Ruault, M.C., Volatier, J.L. and Martin, A. (2005) Efficacy and safety of regular vitamin and mineral supplement use in France: results from the ECCA study. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 75, 201.
55. Baudier, F., Rotily, M. and Le Bihan, G. (1996) Baromètre Santé Nutrition, Editions du CFES, Paris.
56. Walter, P. (2003) Importance, impact evaluation, quality assurance and safety of food fortification in developed countries. *Forum Nutr.* 56, 358.

Table I: Prevalence of inadequate intake<sup>a</sup> in the French population, by nutrient, age and gender

		Age-gender groups (Number of subjects)										
		Males					Females					
		4–6 years (256)	7–9 years (252)	10–14 years (216)	15–19 years (71)	20–64 years (489)	65–92 years (112)	10–14 years (209)	15–19 years (85)	20–35 years (220)	36–54 years (256)	55–90 years (207)
Prevalence of inadequate intake (95% CI)	Calcium	9.1 (5.5-12.6)	28.9 (23.3-34.5)	62.0 (55.5-68.5)	62.4 (51.1-73.7)	23.7 (19.9-27.5)	65.4 (56.5-74.2)	72.2 (66.1-78.3)	76.8 (67.8-85.7)	31.4 (25.3-37.5)	36.0 (30.1-41.9)	67.8 (61.4-74.2)
	Magnesium	0.6 (0.0-1.5)	10.8 (6.9-14.6)	63.1 (56.7-69.5)	82.1 (73.2-91.0)	69.8 (65.7-73.9)	73.5 (65.3-81.6)	76.8 (71.0-82.5)	95.5 (91.1-99.9)	88.3 (84.0-92.5)	80.8 (76.0-85.6)	79.0 (73.5-84.5)
	Iron	3.3 (1.1-5.5)	1.6 (0.1-3.1)	10.8 (6.6-14.9)	10.5 (3.4-17.6)	0.0 (0.0-0.0)	0.3 (0.0-1.2)	32.3 (26.0-38.6)	73.6 (64.2-82.9)	74.9 (69.2-80.6)	67.1 (61.3-72.8)	1.4 (0.0-3.0)
	Vitamin C	40.7 (34.7-46.7)	45.3 (39.1-51.4)	50.4 (43.7-57.0)	59.3 (47.8-70.7)	65.7 (61.4-69.9)	60.5 (51.4-69.5)	54.6 (47.8-61.3)	61.5 (51.1-71.8)	69.6 (63.5-75.7)	64.9 (59.0-70.7)	57.6 (50.8-64.3)
	Vitamin A	0.6 (0.0-1.5)	1.4 (0.0-2.9)	5.8 (2.6-8.9)	18.2 (9.2-27.1)	0.5 (0.0-1.1)	1.1 (0.0-2.9)	5.8 (2.6-9.0)	4.0 (0.0-8.1)	0.9 (0.0-2.1)	0.5 (0.0-1.4)	0.5 (0.0-1.5)
	Thiamin	0.0 (0.0-0.0)	1.1 (0.0-2.3)	7.2 (3.8-10.6)	12.4 (4.7-20.1)	7.2 (4.9-9.4)	26.0 (17.9-34.1)	7.5 (3.9-11.1)	16.2 (8.4-24.0)	8.8 (5.1-12.5)	11.9 (7.9-15.8)	19.7 (14.3-25.1)
	Riboflavin	0.6 (0.0-1.5)	4.2 (1.7-6.6)	8.7 (4.9-12.4)	11.6 (4.1-19.0)	4.7 (2.8-6.5)	11.1 (5.2-16.9)	10.0 (5.9-14.1)	13.8 (6.5-21.1)	12.0 (7.7-16.2)	15.7 (11.2-20.2)	18.6 (13.3-23.9)
	Niacin	1.8 (0.1-3.4)	1.1 (0.0-2.3)	1.0 (0.0-2.3)	1.1 (0.0-3.4)	0.0 (0.0-0.0)	3.5 (0.1-6.8)	1.5 (0.0-3.1)	5.7 (0.8-10.6)	0.5 (0.0-1.3)	0.3 (0.0-0.9)	0.8 (0.0-2.0)
	Pantothenic acid	5.1 (2.4-7.8)	9.1 (5.5-12.6)	18.0 (12.9-23.1)	23.9 (13.9-33.8)	12.3 (9.3-15.2)	17.7 (10.6-24.8)	26.1 (20.1-32.1)	50.5 (39.9-61.1)	43.5 (36.9-50.0)	39.3 (33.3-45.3)	33.6 (27.2-40.0)
	Vitamin B6	1.3 (0.0-2.6)	1.7 (0.1-3.2)	10.0 (6.0-13.9)	18.6 (9.5-27.6)	9.0 (6.5-11.5)	30.9 (22.3-39.5)	17.1 (12.0-22.2)	29.6 (19.9-39.2)	20.1 (15.2-25.9)	15.7 (11.2-20.2)	27.9 (21.7-34.0)
	Folate	7.5 (4.3-10.7)	12.4 (8.3-16.5)	23.6 (17.9-29.2)	40.6 (29.1-52.0)	22.4 (18.7-26.0)	29.2 (20.8-37.6)	36.4 (29.9-42.9)	50.4 (39.7-61.0)	43.9 (37.3-50.4)	29.3 (23.7-34.8)	32.5 (26.1-38.8)
	Vitamin B12	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.5 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.3 (0.0-1.0)	0.2 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.5 (0.0-1.5)

<sup>a</sup> Prevalence of inadequate intake = Proportion of the subjects with intake below the Estimated Average Requirement.

Table II: Food consumption of subjects aged 4–19 years, for 44 food groups, by age and gender

Food groups	Males								Females			
	4–6 years		7–9 years		10–14 years		15–19 years		10–14 years		15–19 years	
	% of consumers	Intake <sup>a</sup> (g/d)	% of consumers	Intake <sup>a</sup> (g/d)	% of consumers	Intake <sup>a</sup> (g/d)	% of consumers	Intake <sup>a</sup> (g/d)	% of consumers	Intake <sup>a</sup> (g/d)	% of consumers	Intake <sup>a</sup> (g/d)
Bread, toasts	91	47	93	67	93	102	92	102	94	68	94	72
Breakfast cereals	66	23	69	31	58	38	42	44	61	26	47	27
Pasta	89	34	87	42	84	59	83	69	88	45	82	46
Rice and semolina	77	23	69	30	69	38	61	42	69	36	76	31
Other cereals	5	20	8	25	4	.	1	.	3	.	4	.
Breakfast pastries	70	32	71	35	64	49	56	47	74	31	60	34
Biscuits	91	35	87	35	76	36	62	37	75	34	71	25
Pastries and cakes	74	38	75	46	71	53	73	44	71	50	76	44
Milk	93	249	94	234	89	233	76	202	91	209	78	187
Fresh dairy products	91	96	90	86	81	83	85	88	86	77	81	93
Cheese	89	23	92	24	81	31	77	30	86	27	81	30
Eggs and related products	64	18	58	19	58	23	58	34	57	21	60	23
Butter	100	9	100	11	100	12	100	12	99	11	100	10
Oil	96	2	97	2	95	3	96	3	96	2	96	3
Margarine	100	2	100	3	99	4	100	4	99	3	99	3
Other fats	0	.	1	.	0	.	0	.	1	.	1	.
Meat	95	39	96	47	95	67	94	73	96	52	98	54
Poultry and game	81	24	80	33	77	43	80	49	80	35	71	32
Offal	12	11	13	15	10	17	8	.	10	18	12	22
Meat products	94	26	94	31	88	37	85	34	88	32	88	35
Fish	83	24	76	27	73	32	73	33	73	27	79	27
Crustacea and shellfish	17	9	14	14	15	17	14	19	15	12	27	11
Vegetables (excluding potatoes)	96	66	98	81	97	89	92	97	99	80	96	94
Potatoes and related products	98	51	97	60	98	76	99	85	97	71	95	65
Pulses	30	16	31	22	24	30	23	37	31	27	25	39
Fruit	83	101	85	101	79	118	73	107	83	96	78	101
Dried fruit and oleaginous seeds	18	10	15	11	14	13	6	.	13	8	14	9
Ice cream	39	20	36	27	42	22	24	19	38	20	35	21
Chocolate	60	10	65	11	50	12	42	15	56	14	45	9
Sugar and related products	96	18	96	19	91	23	76	27	93	20	81	19
Water	98	461	97	500	97	532	97	638	98	515	98	556
Soft drinks	94	197	93	191	92	257	90	254	89	233	81	203
Alcoholic drinks	4	18	8	27	8	43	32	88	5	29	33	38
Coffee	8	36	20	46	24	86	45	106	21	71	44	107
Hot drinks	75	23	75	28	67	29	56	51	71	33	56	54
Pizzas, quiches and savoury pastries	64	20	63	27	67	38	77	56	65	32	73	36
Sandwiches, snacks	32	22	36	24	39	39	49	53	42	32	33	32
Soup	49	80	46	101	44	96	39	125	43	88	40	96
Ready-made meals	89	60	90	77	88	104	94	98	89	84	88	100
Starters	35	10	42	14	31	15	42	13	38	16	41	18
Desserts	67	49	71	48	57	57	73	50	60	47	67	43
Compotes and cooked fruit	41	27	37	30	37	26	28	33	29	34	28	35
Condiments et sauces	91	6	91	7	89	7	86	8	90	7	94	7
Sports drinks and meal substitutes	0	.	0	.	1	.	0	.	0	.	1	.

<sup>a</sup>: for consumers only

.: too few consumers (less than 10) to calculate a meaningful average.



Table III: Food consumption of subjects aged 20–92 years, for 44 food groups, by age and gender

Food groups	Males						Females			
	20–64 years		65–92 years		20–35 years		36–54 years		55–90 years	
	% of consumers	Intake* (g/d)	% of consumers	Intake* (g/d)	% of consumers	Intake* (g/d)	% of consumers	Intake* (g/d)	% of consumers	Intake* (g/d)
Bread, toasts	98	160	99	178	96	93	98	101	97	118
Breakfast cereals	13	27	6	.	20	31	17	29	11	24
Pasta	77	56	70	43	82	43	79	41	73	33
Rice and semolina	62	39	38	34	70	34	62	31	43	30
Other cereals	3	20	2	.	7	26	4	20	5	18
Breakfast pastries	43	44	26	47	64	37	43	32	34	26
Biscuits	58	25	51	18	68	22	59	22	52	20
Pastries and cakes	70	53	67	59	75	46	72	51	70	50
Milk	64	165	62	170	81	178	64	165	66	180
Fresh dairy products	78	86	63	89	88	91	86	94	85	106
Cheese	94	52	96	51	94	33	94	38	95	40
Eggs and related products	66	32	71	29	57	22	74	24	69	26
Butter	100	15	99	16	100	12	100	14	99	13
Oil	96	4	95	3	93	4	96	4	97	4
Margarine	99	4	97	5	99	3	99	4	96	4
Other fats	2	.	3	.	2	.	1	.	1	.
Meat	96	75	97	61	90	52	95	60	92	52
Poultry and game	81	55	71	49	78	42	78	43	74	46
Offal	17	21	20	21	13	18	16	15	22	18
Meat products	96	54	90	41	94	36	93	34	92	32
Fish	79	40	80	43	74	32	82	36	84	42
Crustacea and shellfish	29	16	34	18	29	16	29	16	29	16
Vegetables (excluding potatoes)	98	129	97	138	98	109	99	134	99	138
Potatoes and related products	96	75	94	73	94	57	93	54	89	67
Pulses	33	39	29	33	29	30	32	31	26	29
Fruit	79	159	91	246	81	118	88	149	97	200
Dried fruit and oleaginous seeds	23	15	20	14	18	10	27	9	24	24
Ice cream	30	22	21	18	36	21	32	19	14	18
Chocolate	29	11	21	7	44	9	33	7	26	8
Sugar and related products	93	33	91	33	90	29	93	31	97	30
Water	90	591	94	544	96	620	96	615	96	547
Soft drinks	58	179	34	152	77	158	60	107	44	119
Alcoholic drinks	83	335	89	302	65	118	71	160	69	143
Coffee	88	281	91	229	79	231	90	269	91	212
Hot drinks	38	120	34	186	55	140	48	222	49	252
Pizzas, quiches and savoury pastries	59	47	39	28	65	43	61	32	39	30
Sandwiches, snacks	40	55	11	18	43	34	30	33	12	21
Soup	47	164	75	198	41	118	54	147	75	214
Ready-made meals	84	116	71	87	89	90	82	80	75	72
Starters	47	22	42	22	50	20	57	21	41	20
Desserts	53	53	36	57	58	45	53	36	41	44
Compotes and cooked fruit	25	37	30	44	27	34	29	34	34	47
Condiments et sauces	95	10	97	8	96	9	96	9	96	8
Sports drinks and meal substitutes	3	1	9	1	4	.	11	42	10	10

\* : for consumers only

. : too few consumers (less than 10) to calculate a meaningful average.

**Abbreviations:**

EAR: Estimated Average Requirement

RDA: Recommended Dietary Allowances

CI: Confidence Interval

UL: Tolerable Upper Intake Level

Corresponding author: Mathilde Touvier: AFSSA (French Food Safety Agency), DERNS / PASER / OCA, 27-31 Avenue du Général Leclerc, 94701 Maisons-Alfort Cedex, France; Tel: +33.1.49.77.38.14; Fax: +33.1.49.77.38.92; m.touvier@afssa.fr

## 3rd Amino Acid Workshop

### The Basis for Setting the Upper Range of Adequate Intake for Regulation of Macronutrient Intakes, Especially Amino Acids<sup>1</sup>

Ambroise Martin,<sup>2</sup> Mathilde Touvier, and Jean-Luc Volatier

Direction of Risk Assessment for Nutrition and Food Safety, French Food Safety Agency, 94701 Maisons-Alfort Cedex, France

**ABSTRACT** The comparison of actual intakes of essential amino acids to the dietary reference intakes indicates that amino acid supply is likely not a public health concern in industrialized countries. This fact does not preclude the interest in specific amino acid intake in some physiological or pathological situations in targeted subgroups of the population. Thus, the addition of amino acids to some food vehicles to create functional foods will be regulated by public authorities in different ways according to the regulatory contexts specific to each country. The main issues to be considered are, however, the same: safety of the product and justification of the health claim accompanying the product's promotion. In addition to classical scientific data, the use of Monte Carlo simulations can be a useful tool to support the choice of the food vehicle and the amounts added to this food, and to demonstrate both safety and possible efficacy of the functional food in the targeted population. *J. Nutr.* 134: 1625S–1629S, 2004.

**KEY WORDS:** • amino acids • intake • functional foods • safety • health claim • Monte Carlo simulation

The regulation of nutrient intakes at a population level is generally based on a science-derived set of values known as "dietary reference intakes" (DRI) in the United States (1) or their equivalents in other countries, such as the "Apports Nutritionnels Conseillés" in France (2). DRIs include upper limits (ULs), estimated average requirements (EARs) for assessing nutritional status of a population, and recommended dietary allowances (RDAs) used as individual references. It is noteworthy that, in several Western countries, these recent revisions of DRIs shifted from the initial goal, detection, and prevention of deficiencies, to a more positive approach, promotion of health. This also includes the promotion of better and longer aging to reduce the risk of disease. This shift principally concerned micronutrients and, among macronutrients, was essentially applied to some fatty acids [(n-6) and (n-3)] through the consideration of their consequences on cardiovascular diseases and cancer. For this purpose, the results of numerous observational or interventional studies were taken into account. Large improvements remain to be done in the amino acid area for the determination of health-promoting DRIs in the case of a healthy population.

#### The basis for health-nutrition policies

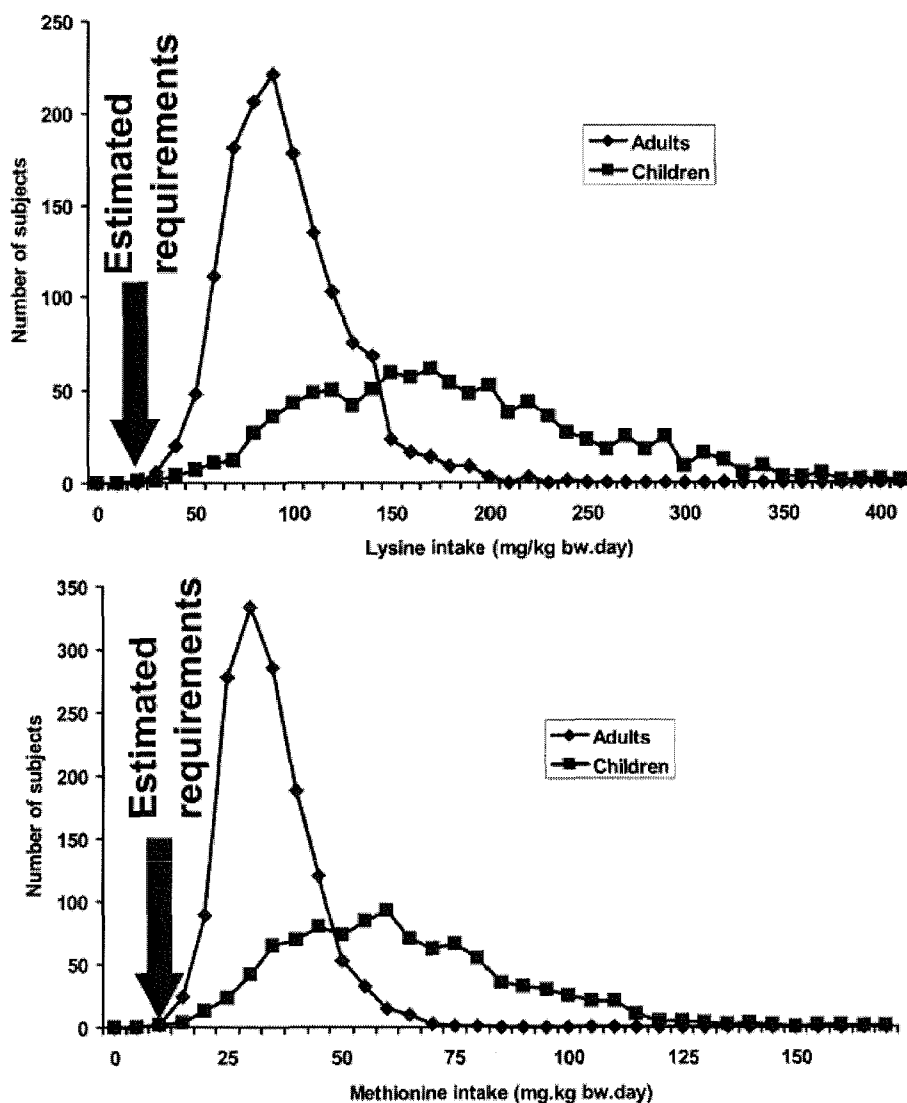
Many consumers are aware of the links between nutrition (or foods) and health and, as a consequence, they adapt their

food choices to real or perceived health benefits. But, health promotion through nutrition must also be considered at a population level, using various nonexclusive means: i) nutrient-based actions, used by industry or public authorities and ii) diet- or food-based actions, more often used by public authorities. Nutritional education of consumers or of health professionals and the regulation of industry initiatives in the health-food connection are complementary tools in implementing these actions. In most countries, the addition of nutrients to specific foods at the initiative of public authorities is made on the basis of demonstrated and generalized public health necessity. It is limited to some micronutrients (iodine, fluoride, vitamin D, folic acid, etc.) and to some widespread basic food vehicles (salt, flour, milk, etc.). For other nutrients, the level of scientific proofs is low or the insufficient intake is restricted to subgroups of the population, so that a general public solution is not convenient. In these last cases, the addition of nutrients is often made at the initiative of the industry and leads to the development of the so-called "functional foods," sometimes also known as nutraceuticals, pharmafoods, etc.

The distribution of intakes of two indispensable amino acids in the French population was estimated from the last representative dietary survey conducted in France in 1999, which included 2000 adults (>15 y old) and 1000 3- to 15-y-old children (3). Food consumption was recorded with a 7-d diary; ingested quantities were estimated using a photographic book of servings, validated for the French cohort SU.VI.MAX (4). We used the food data base for amino acids published by Paul et al. (5). We only studied intakes of methionine and lysine, because they are often considered as limiting amino acids for the nutritional quality of proteins. After the exclusion of adult underreporters, the distributions of intakes were obtained for 1434 adults and the 1000 children (Fig. 1).

<sup>1</sup> Presented at the conference "The Third Workshop on the Assessment of Adequate Intake of Dietary Amino Acids" held October 23–24, 2003 in Nice, France. The conference was sponsored by the International Council on Amino Acid Science. The Workshop Organizing Committee included Vernon R. Young, Yuzo Hayashi, Luc Cynober, and Motoni Kadowaki. Conference proceedings were published as a supplement to *The Journal of Nutrition*. Guest editors for the supplement publication were Vernon R. Young, Dennis M. Bier, Luc Cynober, Yuzo Hayashi, and Motoni Kadowaki.

<sup>2</sup> To whom correspondence should be addressed. E-mail: a.martin@afssa.fr.



**FIGURE 1** Distribution of intakes of lysine and methionine in the French population. Results are expressed in milligrams of amino acid ingested per day and per kilogram of body weight, for adults (>15 y old) and children (3–15 y) and compared to estimated requirements. Unpublished data from the INCA study (7-d dietary record) (3).

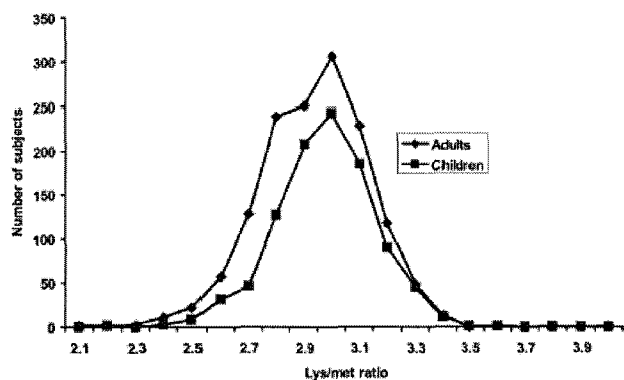
Compared to the reference values proposed by the Massachusetts Institute of Technology in 1998 (6) (for adults,  $30 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ body weight.d}^{-1}$  for lysine and  $15 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ body weight.d}^{-1}$  for methionine + cysteine), estimated intakes in the French population are clearly higher. Indeed, there are obviously some limitations in the quality of data: the food table compiled by Paul et al. (5) lacks some basic food currently consumed in France and there are many uncertainties on recipes and values to be used for industrial ready-to-eat dishes. However, for adults, this estimated intake corresponds to a mean of  $6.1 \text{ g.d}^{-1}$  for lysine and  $2.1 \text{ g.d}^{-1}$  for methionine, which is close to that reported for Japanese people (7), for example,  $5.27$  and  $1.92 \text{ g.d}^{-1}$ , respectively. Expressed in  $\text{mg.kg}^{-1} \text{ body weight.d}^{-1}$ , intakes were higher in children than in adults; however, the ratios of intakes were the same (Fig. 2) and, moreover, these ratios (mean  $\pm$  SD,  $2.9 \pm 0.2$ ) were higher than that expected from the consideration of reference requirements (2.0). Despite the limitations of this study, the probability of inadequacy of intakes for indispensable amino acids seems to be very low in the French population. The same could be true for other industrialized countries, for which the

intakes of good quality proteins (and thus indispensable amino acids) are largely above the values recommended by FAO/WHO/UNU (8).

Therefore, to make it a public health priority to obtain more accurate results in this area remains questionable from the standpoint of public authorities. This fact, however, does not preclude the usefulness of more precise study of some groups of populations (elderly people, for example) or for some specific physiological or pathological conditions. In addition, the usefulness of amino acid-based functional foods could also be possible. Amino acid health drinks containing  $1 \text{ g}/500 \text{ mL}$  and targeted to athletes and active people are already commercialized in Japan and seem to be “increasingly popular” (9).

#### Management of functional foods (“health foods”)

Compared to drugs, foods are freely chosen by consumers; ingested amounts are very different among people, and consumption can be performed on a very long-term basis. These characteristics lead to the fact that the use of amino acids, individually or in mixtures, as health-promoting in-



**FIGURE 2** Distribution of the ratio lysine/methionine in the French population for adults and children (defined as in Fig. 1). The ratio of requirements is deduced from the estimated requirements of Figure 1.

Ingredients or molecules to create functional foods, will be managed by regulatory bodies using specific procedures. These procedures are different among countries, depending on their historical, regulatory, nutritional, and cultural contexts. The U.S. clearly separated usual foods, regulated under the Nutrition Labeling Education Act, and dietary supplements, regulated under the Dietary Supplement and Health Education Act. In Japan, health foods were gathered in the groups of Foods for Specified Health Use. In Europe, the regulatory framework is not completely achieved (because Europe must reach agreement among 15, and soon 25, countries). However, like in other countries, and independent of the creation of various food categories, the two main topics concerning health foods are handled in two tightly interdependent ways:

1. The safety of foodstuffs is an absolute prerequisite in food regulations, to the extent where it is generally recognized that the analysis of the ratio benefit/risk is not pertinent for foods, contrary to drugs. The need for a sound safety evaluation could even be considered as more relevant, if possible, for products that are sold using health claims. The upper limit for intakes relies on the safety evaluation of the amino acid per se as analyzed in the previous lecture (10). For addition to foods, the complete specifications of the molecule are needed and assessed: knowledge of preparation processes at the industrial scale as well as types and frequencies of quality controls are mandatory for a complete assessment. The presence, nature, and amounts of possible contaminants must be checked, such as byproducts, solvent residues, heavy metals, microorganisms, etc. resulting from the chemical synthesis or the industrial process. In addition, the active amount of the ingredient must be present in the food or drink during the whole shelf-life of the product, so that time-dependent appearance of breakdown products and their characteristics should also be checked if necessary. In some instances for European countries, it cannot be excluded that the product assessment might be dependent on the European regulation of "Novel foods" (regulation #no. 258/97), because of the use of a new process (for example, production from genetically modified microorganisms) or unusual amounts. Scientists working in the industry are more familiar with such procedures than academic researchers.
2. More relevant to the topic of the workshop is the addition of a very specific nutrient, in amounts generally not found

in usual diets or, even, that could not be reached using current foods without seriously unbalancing the diet. It is supposed that this amount has been demonstrated to induce a specific biological or physiological effect, linked to a well-established health benefit (11). Marketing of such a product is invariably accompanied by health claims. In the first Codex Alimentarius Commission norm adopted in 1979, a claim is defined as any statement that affirms, suggests, or implies that a food or a constituent of food has a specific property, whatever this property may be—in this case, in relation to health. International consensus on the scientific support for such claims is currently under elaboration at supranational levels. Guidelines for the scientific basis in the development of functional foods were published by the European Council in July, 2001; the Codex Committee on Nutrition and Foods for Specific Dietary Uses (CCNFSDU) adopted a working document on the issue in June, 2000 and a draft of "Recommendations for the scientific justification of health claims," prepared by France and the U.S. with the help of some other countries (Japan, Canada, Brazil, etc.), was submitted to commentaries for discussion at the Codex Committee meeting held in Bonn, Germany in November, 2003.

These documents recommend that the scientific justification relies on the totality of the evidence available in the scientific literature. Ideally, the proofs should be obtained by human studies, performed with sound methodologies, on a sufficient number of subjects and during a sufficient period of time, adapted to the issue under study. It is frequently suggested that results of at least two independent studies should be provided. There should be a significant scientific consensus on the fact that the markers used in these studies (biological, physiological, clinical, or epidemiological markers) are relevant for a health benefit. The modification of the biomarker should be biologically relevant and not simply statistically significant. These modifications must be obtained in the context of the usual diet of the targeted population, consuming "reasonable" amounts of the health ingredient. The meaning of the word "reasonable" may lead to endless discussions; however, at least, it means that the intake is below the upper safety limit. In addition, data on the possible underlying mechanism of the functional effect must be provided: this ensures that possible modification of the product does not affect its health effect and can be used by regulatory bodies in control procedures. For example, in the case of amino acids, if an effect only depends on the ratio of some specific acids, moderate modifications of absolute amounts will be without significance; in other situations, the effect could depend on absolute and relative amounts of specific acids, which will thus be the values to be controlled.

#### Monte Carlo simulations

In addition to these usual experimental, clinical, and epidemiological data, it is useful to highlight the power and usefulness of computerized methodologies, just quoted in the previous workshop (12), namely Monte Carlo simulations, using Bayesian statistics. These techniques can fill a gap in the translation of basic research into operational foods, by producing valuable data, in line with the concerns of public authorities, regarding consumer protection, fair trade, and truthful communication, which are the three central dogmas of food laws. These techniques are frequently used in risk analysis for the assessment of consumers' exposure to toxic

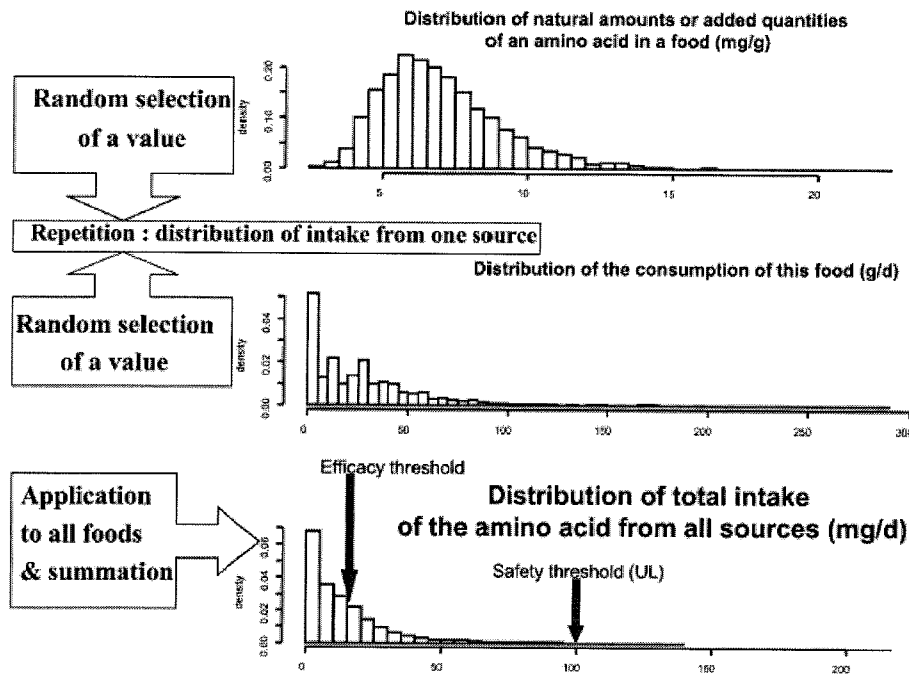


FIGURE 3 Schematic principle of a Monte Carlo simulation.

contaminants and can also be used in the nutrition area (13,14). Their results especially support proposals for: *i*) the amount of the health ingredient incorporated in one or several food(s) or food categories, *ii*) the choice of food or food category to which the ingredient will be added, *iii*) the pertinence of the claim at the population level in nonexperimental conditions, and *iv*) the probable absence of deleterious side effects in the proposed conditions.

The application of Monte Carlo simulations requires that consumption data, if possible obtained from representative dietary surveys of the targeted population, are available. Crossing the distribution of food intakes and the distribution of other studied parameters, on a random and repetitive basis, it is possible to produce a stable and reliable statistical distribution of the amount of the added amino acids that could be ingested at the population level, taking into account spontaneous ingestion from other foods (Fig. 3). This distribution is compared to otherwise scientifically established values: in the best scenario, the distribution indicates that a substantial part of the targeted population ingests amounts above the threshold required to obtain a beneficial health effect (efficacy threshold), whereas no one is located above the upper safety limit. Such computer simulations can easily and routinely be performed to test various hypotheses, alone or in multiple combinations, such as the nature of vehicle foods, incorporated amounts, eating occasion, estimated market shares, etc.

The next step should be quantitative risk (or benefit) analyses: if the dose-response curve relating risk (or benefit) to the ingested amounts is known, then the probability and confidence intervals of cases (expected morbidity/mortality, expected number of avoided diseases or deaths) could be calculated. Due to the paucity of data on these relationships, this step is, in most cases, difficult to perform, unless using various sets of hypotheses.

Despite extensive premarket assessment, it is clear that the insertion of a new product in the complex actual dietary environment could lead to nonpredictable interactions.

Therefore, the development of functional foods raises largely unsolved questions for health authorities: would it be necessary in the near future to develop postmarketing surveys (the issue is clearly studied for genetically modified organisms in Europe)? With which methodologies? Who must pay for that? etc. At least, it could seem reasonable that claims should be periodically reevaluated, including trying to verify that the hypotheses tested during Monte Carlo simulations and eventually in quantitative risk (benefit) analyses, which constituted one basis of the authorization, are those that have become effective in the population.

### Conclusions

In the present time, there is not yet worldwide consensus concerning labeling rules for the use of claims, in contrast with the growing consensus on the nature and quality of scientific proofs supporting claims. Scientists must be aware of these rules and their evolution, because they can have a profound impact on the way they will perform research on health-promoting molecules. At least, they must know that the results of their research will be used in a regulatory framework, which is more and more precise and imposes more and more constraints.

### LITERATURE CITED

1. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. (2003) Dietary Reference Intakes (2000–2003). National Academy Press, Washington, DC.
2. Martin, A., coordinator. (2001) French Nutritional Recommendations. *Sci. Alim.* 21: 309–458.
3. Volatier, J. L., Maffre, J. & Couvreur, A. (2000) Enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires (INCA). Tec & Doc Lavoisier, Paris, France.
4. Herberg, S., Preziosi, P. & Briançon, S. (1998) A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular disease and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study—designs, methods and participant characteristics. *Confr. Clin. Trials* 19: 336–351.
5. Paul, A. A., Southgate, D. A. T. & Russell, J. (1987) First Supplement to McCance and Widdowson's *The Composition of Foods: Amino Acids, Fatty*

Acids. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Her Majesty's Stationery Office, London, UK.

6. Young, V. R. (1998) Human amino acid requirements: counterpoint to Millward and the importance of tentative revised estimates. *J. Nutr.* 128: 1570–1573.
7. Hayashi, Y. (2003) Application of the concepts of risk assessment to the study of amino acid supplements. *J. Nutr.* 133: 2021S–2024S.
8. Food and Agriculture Organization/World Health Organization/United Nations University (1986) Energy and Protein Requirements. Report of a Joint Expert Consultation, no. 724. Geneva, Switzerland.
9. Anonymous. (2003) Amino acid health drinks becoming increasingly popular in Japan. *Nutraceut. Int.* 7: 15.
10. Renwick, A. G. (2004) Establishing the upper end of the range of adequate and safe intakes for amino acids—a toxicologist's viewpoint. *J. Nutr.* 134: 1617S–1624S.
11. Diplock, A. T., Aggett, P. J., Ashwell, M., Boret, F., Fern, E. B. & Roberfroid, M. B. (1999) Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document. *Br. J. Nutr.* 81 (Suppl. 1): S1–S27.
12. Roderick, J. V. (2003) Approaches to risk assessment for macronutrients and amino acids. *J. Nutr.* 133: 2025S–2030S.
13. Covello, V. T. & Merkhofer, M. W. (1993) Risk Assessment Methods. Approaches for Assessing Health and Environmental Risks. Plenum Press, New York, NY.
14. Vose, D. (2000) Risk Analysis. A Quantitative Guide, 2nd ed. Wiley & Sons, Chichester, UK.



# Assessment of the impact of fortification on nutrient intakes : a Monte Carlo approach

Mathilde Touvier, Jean-Luc Volatier, Ambroise Martin  
French Food Safety Agency (AFSSA)

## CONTEXT AND OBJECTIVE :

The use of fortified food is widespread in the United States and Germany and greatly contributes to nutrient intakes. In France, consumption will probably rise strongly following the next European directive on fortification. Our objective was to design a dispositive to monitor fortified food consumption. We focused on milk fortified with vitamins and/or minerals to develop our methodology.

## MATERIAL AND METHODS :

### The SECODIP Panel

- provides every year data on every purchase in nationally representative households. The 2001 SECODIP panel was used for analyses (5114 households who bought milk in 2001).
- Names and brands of the products are available in SECODIP and were used to identify, with the help of industrials, main milks fortified in vitamins / minerals, sold in 2001.
- For each household, the proportion of fortified milk within total milk purchases was calculated. Assuming that each person of a household received the same proportion of fortified milk within total milk, the distribution of this proportion was assessed in the population of SECODIP individuals.

### The INCA survey

- measures dietary intakes of 1474 French adults using a 7-day record. We focused on the 1005 milk consumers.
- The INCA survey was realized in 1999 on a nationally representative sample.
- In the INCA survey 1999, the determination of the status of milks (fortified or not) was only based on the subject declaration, which is not accurate. Milk was then considered as non fortified and a standard composition from the CIQUAL French food composition tables (for example : 114mg of calcium and 0µg of vitamin D for half-skimmed milk) was usually used to assess micronutrients intakes.

### Monte Carlo Simulations

A proportion of fortified milk within total milk consumed was randomly attributed to each INCA subject following the SECODIP distribution (non parametric attribution). For variables of interest, 95%Confidance intervals (CI) were calculated by a bootstrap type approach.

### Analyses

For INCA subjects who received a non null share of fortified milk :

- The mean and 95th percentile (95p) of calcium (Ca) and vitamin D (VitD) daily intakes were calculated, before and after simulations.
- For calcium, % of subjects with intakes lower than their needs (namely with daily intakes under the Estimated Average Requirement, which is 0.77\*RDA = inadequacy) and % of subjects exceeding European (SCF) Upper Intake Levels (UL) were assessed before and after simulations.
- Milks fortified with 150mg of Ca / 100ml and milks fortified with 1.2µg of VitD /100 ml were considered for simulations. These doses correspond to the highest doses of fortification for these two nutrients, in main fortified milks in 2001.

## RESULTS :

- 12.6% of SECODIP households bought at least once in 2001, one of the main milks fortified in vitamins / minerals (except childhood milks).
- Fortified milk represented 16.4% of the total quantity of milk purchased in fortified milk users (std=23.0, maximum=100, 97<sup>th</sup>percentile=79.0).

	Before fortification simulations			After fortification simulations		
	Mean daily intakes (CI)	95 p (CI)	% of inadequacy (CI)	Mean daily intakes (CI)	95 p (CI)	% of inadequacy (CI)
Ca (mg)	916.1 (821.9-1037.0)	1487.5 (1167.9-1987.0)	33.5 (16.1-47.1)	919.8 (825.5-1041.6)	1492.6 (1170.5-1988.4)	32.9 (16.1-45.2)
Vit D (µg)	2.6 (2.0-3.1)	6.4 (4.4-9.2)	-	2.7 (2.2-3.2)	6.5 (4.6-9.3)	-

- If we considered that all milk consumed in the INCA survey was fortified with 150mg of Ca and 1.2µg of VitD, mean daily intakes reached 977.6mg (878.0-1112.8) and 4.6µg (3.9-5.3) for Ca and VitD respectively. The 95p reached 1580.9mg (1288.0-2043.8) for Ca and 8.9µg (7.1-11.8) for VitD. % of inadequacy decreased to 28.1% (14.3-43.9) for Ca.

- No increase in the % of subjects exceeding the UL was observed for VitD and Ca, even when considering that all the milk consumed in the INCA survey was fortified.

## DISCUSSION AND PERSPECTIVES :

**Discussion :** Impact of milks fortified with 150mg of Ca and milks fortified with 1.2 µg of Vit.D was low, considering shares of enriched milk within total milk consumed as observed in 2001. Nevertheless, the evaluation of the impact of fortification when considering that all milk consumed was enriched shows that there is a potential nutritional interest of these products, if they are consumed in significant quantity. It is probable that when considering present consumption of all types of enriched foods (all milks, cereals, fruit juices, etc.), the positive nutritional impact of fortification may really be significant. However, safety aspects (risk of exceeding UL for heavy users) must be seriously monitored, especially if fortified food and also dietary supplements consumption raises in Europe.

This methodology allows the assessment of the nutritional impact of fortification at the population level, with recent marketing panel data, although national dietary surveys are implemented in France every 5 years.

### Perspectives to improve the model :

- To make a conditional attribution of shares of enriched milks, according to the age of the head of the family.
- To assess (A. Chesher, 1991, Household composition and household food purchases, in *Fifty years of the National Food Survey, 1940-1990*, MAFF) and integrate in the model the repartition of fortified and overall milk consumption between the members of a household.
- To evaluate global fortification impact on nutrient intakes taking into account in a same model every types of fortified foods.

### CORRESPONDANCE

Mathilde Touvier, AFSSA-DERNS, 27-31 Avenue General Leclerc - BP 19, F-94 701 Maisons-Alfort, France  
Tel : +33 01 49 77 38 14 - Fax : +33 01 49 77 38 92 - E-mail: m.touvier@afssa.fr



Abstract accepté (poster en cours de réalisation) pour l'International Conference on Dietary Assessment Methods (ICDAM Copenhague, 2006) :

**French Individual National Food Consumption Survey 2 (2005-2006): Results of a Pilot study**

Lafay L, Touvier M, Lioret-Suteau S, Blineau V, Dufour A, Christine M, Volatier JL.

The French Food Safety Agency has planned a representative national study on food intake and behaviour using a 7-day food record. To evaluate the participation rate and the feasibility of the protocol, a pilot study was conducted in 2 urban and one rural/urban areas.

Two databases of household addresses were obtained from the last French census (1999): one to recruit children (households with at least one child aged 14 y or less in 1999) and one to recruit adults. One person per household was randomly selected. To present the study and to include subjects, 898 addresses were contacted, either by a phone call (52% of the sample) or by a face-to-face visit. The participation rate was higher for children (48 %) than for adults (43 %). Data concerning the participants were compared to those obtained from the census: households whom the householder was active or household from rural area were over-represented. Nevertheless, a first contact by a face-to-face visit enables to recruit more households with jobless or retired householders, single and couples with no child, and those living in blocks. A similar design, with both kinds of contacts, will be used for the national survey.

## Evaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agroalimentaires

*Résumé du rapport du groupe de travail rédigé et mis en forme  
par Esther Kalonji\* et Mathilde Touvier\*\**

En matière de statut nutritionnel en iode, la France occupe une position intermédiaire entre les pays d'Europe du nord où les apports en iode sont satisfaisants et ceux d'Europe du sud encore marqués par une déficience modérée, à la limite de la carence résiduelle.

En France, la prophylaxie de la déficience en iode repose essentiellement sur l'autorisation d'enrichissement volontaire du sel d'ajout (salière et cuisson), à la teneur moyenne de 12,5 µg/g de sel. Toutefois, déjà peu efficace, cette mesure tend à l'être de moins en moins du fait de l'augmentation de la part des produits transformés dans notre alimentation et de la réduction de la consommation de sel d'ajout.

C'est dans ce contexte que l'Afssa a initié une réflexion sur l'intérêt nutritionnel et les risques éventuels liés à l'introduction d'autres vecteurs d'iode dans l'alimentation.

Les données de consommation issues de l'enquête INCA sur les plus de 3 ans et celles des études récentes portant sur le statut biologique ont permis d'identifier comme étant à risque d'insuffisance d'apport en iode une partie substantielle de la population âgée de plus de 10 ans, le problème se posant avec une acuité particulière chez les adolescentes et les femmes en âge de procréer.

Afin de proposer des mesures visant à améliorer le statut nutritionnel de ces populations via un éventuel élargissement de la réglementation actuelle, deux hypothèses ont été testées : l'utilisation du sel iodé dans la fabrication de tous les aliments transformés et dans la fabrication d'un nombre limité d'aliments.

L'enrichissement de la totalité du sel alimentaire (salière, cuisson, industriel) conduit à des extrêmes d'apports en iode dépassant les limites supérieures de sécurité fixées par le Scientific Committee on Food (2002), notamment chez les enfants, et ce dès le plus faible niveau d'enrichissement testé (12,5 µg/g de sel). Cette hypothèse a donc été considérée comme dangereuse pour la population générale.

Une recherche prospective a conduit au ciblage des produits de panification (pain, biscottes et viennoiseries) comme aliments vecteurs d'iode pertinents. Ce choix permet de concilier une moindre consommation dans les tranches d'âge les moins exposés et une forte consommation dans les tranches d'âge les plus exposés à une insuffisance d'apport en iode. Un enrichissement en iode à 20 µg/100 g de produits de panification susceptibles d'être enrichis conduit à :

- une augmentation importante des apports en iode dans la totalité de la population et plus spécifiquement chez les femmes en âge de procréer,
- moins de 5 % de sujets dépassant les limites supérieures de sécurité dans toutes les tranches d'âge, y compris chez les jeunes enfants.

Dans le cas où seulement 2/3 des professionnels concernés (industriels et artisans) suivraient cette mesure d'enrichissement, des résultats quasi similaires pourraient être obtenus avec une dose d'iode de 30 µg/100 g de produit de panification.

Toutefois, toute proposition d'un nouvel aliment vecteur d'iode en vue d'améliorer les apports en iode au niveau de la population générale est subordonnée à une diminution de 15 à 20 % des concentrations en iode dans les produits laitiers, dont la richesse en iode expose les plus forts consommateurs, et en particulier les jeunes enfants (3 ans), à des risques non négligeables de dépassement des limites supérieures de sécurité.

\* Unité d'évaluation sur la nutrition et les risques nutritionnels

\*\* Pôle d'appui scientifique à l'évaluation du risque – Observatoire des consommations alimentaires/Epidémiologie nutritionnelle

## Faut-il enrichir les aliments en iode ?

*L'insuffisance en iode pose encore un problème de santé publique en France. En effet, de nombreuses enquêtes soulignent que les apports quotidiens demeurent insuffisants dans une large partie de la population âgée de plus de 10 ans. Les femmes, à tous âges, sont plus exposées que les hommes.*

*Le problème se pose avec une acuité particulière chez les adolescentes et les femmes en âge de procréer dans la mesure où les déficiences en iode peuvent entraîner un mauvais développement, notamment cérébral, du fœtus.*

*Pour accroître l'apport quotidien en iode, la technique la plus éprouvée consiste à enrichir le sel. Jusqu'à présent, seuls les sels de table et de cuisson pouvaient être enrichis en iode. A l'avenir, le sel utilisé dans la fabrication des produits de panification pourrait l'être également.*

### Carence en iode : des risques pour le cerveau

“Crétin des Alpes”. L'expression appartient au langage courant. Mais rares sont ceux qui en connaissent l'origine. En vérité l'appellation vient d'une maladie, le crétinisme endémique (retard mental), répandue, jusqu'au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, plutôt dans les régions montagneuses - notamment les alpages. Cette maladie constitue la conséquence la plus sévère de la carence en iode.

Qu'est-ce que l'iode ? C'est un oligo-élément qui intervient dans la synthèse des hormones thyroïdiennes T3, T4 - et donc dans la croissance en général. Il est indispensable à l'organisme, quoiqu'en quantité bien plus faible que le calcium par exemple (150 microgrammes (µg) d'iode pour 1 g de calcium).

Lorsque les besoins en iode ne sont pas couverts, la thyroïde n'est plus en mesure de synthétiser les hormones thyroïdiennes en quantités suffisantes - d'où des anomalies du développement.

Si le goitre est la manifestation la plus visible des troubles liés à la carence iodée, ces troubles varient cependant selon les stades de la vie où la carence intervient.

Quand elle a lieu au stade fœtal ou dans les premiers mois de la vie, la carence en iode affecte le développement du cerveau et des neurones et entraîne des troubles irréversibles de la fonction cérébrale (crétinisme).

Chez les enfants et les adolescents, elle affecte le développement physique et mental et provoque une diminution des capacités intellectuelles.

Chez l'adulte, la carence en iode entraîne essentiellement une altération des fonctions mentales et psychiques et des troubles de la reproduction.

Dans certains pays en développement, les atteintes neurologiques liées à la carence iodée sont telles qu'elle constitue l'une des premières causes d'arriération mentale.

Dans les pays industrialisés, les carences sévères en iode ont été quasiment éradiquées. Mais certaines populations restent exposées à une déficience chronique légère, voire modérée.

\*\*\*\*

### **Les sources de l'iode dans l'alimentation**

L'iode est un élément rare dans les sols ; son réservoir naturel se trouve dans les océans. De ce fait, la majeure partie des aliments, à l'exception de ceux issus du milieu marin, sont dépourvus de quantités notables d'iode.

Poissons marins, mollusques et crustacés sont donc les aliments les plus riches en iode (100-180 µg/100 g), le poisson d'eau douce n'en contenant que 4 µg pour 100 g.

Viennent ensuite, dans l'ordre, l'œuf (48 µg), les fromages (26 µg), les produits laitiers frais (18 µg), le lait (15 µg).

Les algues sont également riches en iode (de 10 à 1300 µg/100 g selon l'espèce), mais sont peu consommées en Europe.

Les teneurs en iodes des produits animaux et végétaux sont naturellement très réduites.

Reste que la teneur en iode des aliments ne correspond pas à leur contribution dans l'alimentation des Français.

Ainsi, les données sur leur consommation alimentaire (enquête INCA) indiquent que le lait, les produits laitiers et les fromages sont les premiers aliments contributeurs à l'apport en iode. La deuxième place est occupée par les poissons et les crustacés, encore trop peu consommés en France. Ensuite, seulement, viennent les œufs et leurs produits dérivés.

Contrairement à une idée répandue, le sel marin non enrichi est dépourvu d'iode : moins de 1 µg pour 100 g.

\*\*\*\*

### **Un apport souvent inférieur aux recommandations**

Les " Apports nutritionnels conseillés " (ANC) préconisent de tendre vers une consommation journalière en iode de :

- 80 µg pour les nourrissons et enfants en bas âge (0-3 ans)
- 90 µg pour les enfants de 4 à 6 ans ;
- 120 µg pour les enfants de 7 à 10 ans ;
- 150 µg pour les adolescents et les adultes ;
- 200 µg pour les femmes enceintes et allaitant.

Pour les enfants, on estime que la couverture des besoins est satisfaisante, et les apports sont presque excessifs pour les enfants de 3 ans, gros consommateurs de produits laitiers : 50 % de leur apport iodé est d'origine lactée.



En revanche, on observe des risques d'insuffisance des apports en iode chez les personnes de 10 ans et plus (adolescents et adultes), en particulier chez les femmes. Un phénomène sans doute lié à une baisse de la consommation de produits laitiers.

Le pourcentage de personnes ayant des apports en iode inférieurs à leurs besoins varie, selon les tranches d'âge, de 19 à 36 % chez les sujets de sexe masculin, de 33 à 56 % chez les sujets de sexe féminin.

Les adolescentes et les femmes en âge de procréer forment donc les premiers groupes à risque d'insuffisance d'apport en iode.

#### **Des risques pour le fœtus**

L'une des études menées chez les femmes enceintes montre que 17 % d'entre elles présentent une hypothyroïdémie (insuffisance thyroïdienne) en fin de grossesse, 29 % une augmentation du volume de la thyroïde, dont 11 % un goitre. Ce qui signifie une moindre quantité d'hormones thyroïdiennes transmises vers le fœtus avec, pour conséquence, des risques d'anomalies du développement neurologique et psychomoteur du nouveau-né.

\*\*\*\*

#### **Le sel est-il un vecteur pertinent pour pallier les déficiences en iode ?**

En France, environ la moitié du sel de table est actuellement iodé : chaque gramme est enrichi avec 12,5 µg d'iode. Mais cet apport ne suffit pas à pallier l'insuffisance iodée.

En 2002, les experts de l'Afssa ont donc rendu un avis favorable pour porter la teneur en iode du sel à 17,5 µg par gramme. Etaient concernés : le sel domestique (de table et de cuisson, sel fin ou gros sel) et le sel utilisé en restauration collective et au restaurant.

Cependant, cet enrichissement n'était pas suffisant pour mettre fin aux problèmes de déficience dans la population.

En 2003, suite à une demande des industriels pour utiliser du sel iodé dans les produits agroalimentaires, l'Afssa a donc élargi sa réflexion, afin de définir les moyens à mettre en œuvre pour corriger de façon adéquate la déficience iodée en France.

Pour mener à bien leur étude, les experts sont partis d'un constat : l'apport total de sel dans la consommation des Français provient pour 80 % des produits agroalimentaires et seulement 3 % du sel ajouté (sel de cuisson et sel de table) provient de la salière.

Fort de ce constat, deux possibilités ont été étudiées :

- enrichir, via le sel, tous les aliments manufacturés ;
- ou enrichir quelques aliments seulement, toujours via le sel, en s'assurant qu'ils soient très largement consommés par les personnes âgées de plus de 10 ans.

C'est la deuxième solution qui a été retenue, dans la mesure où un enrichissement généralisé aurait pu faire courir un risque de surconsommation

en iode chez ceux dont l'apport est déjà suffisant - notamment les jeunes enfants.

#### **Les avantages du sel.... et ses inconvénients**

Pourquoi choisir le sel comme vecteur d'enrichissement des produits agro-alimentaires en iode ?

- parce qu'il est ainsi consommé par tous et de façon régulière ;
- parce qu'il est accessible partout et bon marché ;
- parce que sa technique d'enrichissement est bien maîtrisée et sa production assurée par un nombre limité de sociétés.

Cependant, il ne faut pas oublier que toutes les recommandations en matière nutritionnelle préconisent de diminuer la consommation en sel, via la salière ou dans les produits agroalimentaires. D'où un possible conflit d'objectif entre, d'une part, le choix du sel comme vecteur iodé, d'autre part, la réduction de son apport dans l'alimentation.

A terme, cela signifie qu'il faudra probablement trouver un autre vecteur d'iode que le sel dans les produits agroalimentaires.

#### **Eviter la surconsommation d'iode**

Consommé en trop grande quantité ou de manière brutale, l'iode pourrait présenter des risques pour la santé du consommateur. Une sollicitation excessive de la glande thyroïdienne pourrait en effet entraîner une hyperthyroïdie, voire une augmentation du risque de développement de maladies auto-immunes (thyroïdites). D'une manière générale, la correction d'une insuffisance d'apport en iode doit donc se faire de manière régulière et progressive et surtout pas massive et en une seule fois.

\*\*\*\*

#### **Enrichir des aliments consommés par tous : les produits de panification**

Une fois la solution retenue de n'enrichir que quelques produits, restait à déterminer lesquels.

Plusieurs critères ont été pris en compte : que ces produits soient largement consommés par les populations les plus concernées ; qu'ils soient compatibles avec les recommandations nutritionnelles ; qu'ils soient faciles à enrichir pour les professionnels ; qu'il soient appréciés d'un point de vue gustatif. Difficile, en effet, d'opter pour le jambon, largement consommé par les enfants - qui ne sont pas à risque - et exclu de l'alimentation de certaines populations pour des raisons culturelles ou religieuses.

Impossible, également, de sélectionner les quiches et les pizzas - pourtant très consommées par les adolescents -, dans la mesure où toutes les recommandations en matière de nutrition préconisent de limiter leur consommation.



Le choix pour l'enrichissement s'est donc porté sur les produits de panification : tous les pains, qu'ils soient industriels ou artisanaux, les biscottes et les viennoiseries.

Pourquoi les viennoiseries ? Parce que les experts ont tenu à prendre en compte les pratiques des industriels. Puisque le même sel est susceptible d'être utilisé pour le pain et les viennoiseries, mieux vaut se donner les moyens de contrôler la quantité d'iode qui y est apportée.

20 µg d'iode pour 100 g d'aliment : c'est le niveau d'enrichissement qui a été fixé. Une évaluation qui s'appuie sur les besoins des personnes les plus concernées par les risques de déficience iodée, sans faire courir de risques de surconsommation aux autres.

Mais avant d'envisager l'enrichissement des pains, biscottes et viennoiseries, reste un préalable à observer : réduire l'apport d'iode de 15 à 20 % dans les produits laitiers - et notamment dans les laits d'hiver - afin de ne pas faire courir de risque aux jeunes enfants.

#### **Lait d'hiver et lait d'été**

La teneur en iode du lait est essentiellement liée à l'utilisation dans les élevages laitiers de compléments vitaminiques et minéraux et de produits d'hygiène de la traite riches en iode.

Si l'utilisation des produits sanitaires est constante, en revanche les vaches reçoivent plus de compléments vitaminiques et minéraux en hiver. Et c'est ainsi que le lait d'hiver est plus riche en iode que le lait d'été.

Les experts ont donc proposé une harmonisation de la teneur en iode du lait. Objectif : limiter les risques de surconsommation chez le jeune enfant, qui même sans les autres produits enrichis n'est déjà pas nul. Ils recommandent de baisser de 15 à 20 % la teneur en iode du lait d'hiver pour l'aligner sur celle du lait d'été.

#### **Ces pains difficiles à enrichir**

Tous les pains pourront être enrichis en iode... sauf ceux qui ne le peuvent pas ! Comme le pain au sel de Noirmoutier ou au sel de Guérande, parce que ces sels ne sont pas enrichis en iode. Les pains au levain ou de tradition, les pains « bio » et les produits de panification importés ne seront pas non plus concernés. Il est dans tous les cas important que le consommateur puisse avoir le choix d'acheter des pains enrichis ou non en iode.

#### **L'iode et les compléments alimentaires**

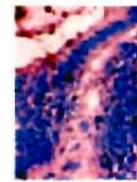
Les algues interviennent dans la composition de compléments alimentaires. Mais la contribution de ces compléments à l'apport iodé n'est pas connue. D'autant que l'étiquetage de ces produits n'est pas clair : ainsi, plusieurs appellations sont utilisées, comme poudre de fucus, extrait de fucus, fucus... Mais la quantité d'iode n'y figure généralement pas. A titre d'exemple, les gélules contenant du fucus apportent 25 à 600 µg d'iode, quantités qui exposent les individus à des apports excessifs.



Une association inverse entre l'apport en  $\beta$ -carotène et le risque de cancers a été largement décrite dans les études d'observation et a donc conduit les chercheurs à mettre en place plusieurs études d'intervention avec cet anti-oxydant. Cependant, sa sécurité fait l'objet de débats car des études d'intervention ont suggéré une association positive, en particulier chez des fumeurs, entre la prise de  $\beta$ -carotène à fortes doses sous forme de compléments alimentaires et le risque de cancer du poumon [1, 2], ou de cancers digestifs [3, 4]. Dans une étude d'intervention sur des patients ayant des adénomes colorectaux, une association inverse entre la récurrence d'adénomes et l'apport en  $\beta$ -carotène a été observée chez les non-fumeurs, alors qu'une association directe a été observée chez des fumeurs [5].

### Une étude française sur près de 60 000 femmes

Nous avons testé l'hypothèse d'un mécanisme général d'interaction entre tabac et  $\beta$ -carotène (aliments et compléments) pour l'ensemble des cancers liés au tabac chez la femme, au sein de la cohorte E3N (étude épidémiologique de femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale). Cette cohorte, mise en route en 1990 afin d'étudier les facteurs de risque de cancer chez la femme [6], est constituée de 98 995 femmes habitant en France, âgées de 40-65 ans en 1990 et adhérentes de la MGEN (Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale). Les données sont collectées par auto-questionnaires approximativement tous les 24 mois, depuis 1994 en ce qui concerne la présente étude. Les données alimentaires ont été collectées une fois, entre juin 1993 et juillet 1995, et une table de composition dérivée de la table de référence française du CIQUAL<sup>1</sup> permet



M. Touvier, F. Clavel-Chapelon, M. C. Boutron-Ruault : Inserm-Équipe E3N, Institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif, France. [cclavel@igr.fr](mailto:cclavel@igr.fr) [boutron@igr.fr](mailto:boutron@igr.fr)  
M. Touvier : AFSSA, 27-31, avenue du Général Leclerc, 94701 Maisons Alfort Cedex, France

d'estimer les apports alimentaires quotidiens en  $\beta$ -carotène et autres micro-et macronutriments. Le questionnaire envoyé en 1994 incluait une question sur la supplémentation en différents micronutriments au moins 3 fois par semaine. La consommation globale de  $\beta$ -carotène (aliments et compléments) a été classée ainsi : consommation « uniquement » alimentaire < 3,1 mg (représentant le 1<sup>er</sup> tertile), entre 3,1 et 4,4 mg (représentant le 2<sup>e</sup> tertile), supérieure à 4,4 mg (3<sup>e</sup> tertile), et « consommation avec adjonction » de compléments de  $\beta$ -carotène (4<sup>e</sup> catégorie, soit consommation élevée). Le statut tabagique a été évalué dans le questionnaire de 1994. Les femmes n'ayant fumé qu'occasionnellement (moins d'une cigarette par jour) ont été considérées comme non fumeuses. Au total, 59 910 femmes ont été analysées. Parmi celles-ci, 700 ont eu un premier cancer lié directement [7] ou indirectement (par l'intermédiaire de l'état précancéreux [8, 9]) au tabac entre leur date de réponse au questionnaire de 1994 et juillet 2002 (date de fin de cette étude), se décomposant en : 25 cancers ORL, 5 cancers de l'œsophage, 11 cancers de l'estomac, 7 cancers du foie, 28 cancers du pancréas, 224 cancers colorectaux, 8 cancers de l'anus, 38 cancers urovésicaux, 57 cancers du poumon, 58 cancers du col utérin, 143 cancers de la thyroïde et 96 cancers de l'ovaire. Les 2 342 sujets ayant eu un cancer d'une autre localisation (exceptés les cancers cutanés basocellulaires) ont été inclus comme non-cas dans les analyses et censurés à la date de diagnostic.

<sup>1</sup> Centre informatique sur la qualité des aliments.





Nous avons calculé les risques relatifs (RR) et leurs intervalles de confiance à 95 % (95 % IC) de cancer en utilisant le modèle de Cox, avec l'âge en continu comme échelle de temps. Des analyses stratifiées sur le statut tabagique (ayant déjà fumé/n'ayant jamais fumé) ont été réalisées pour évaluer le risque de cancers associé à l'apport en  $\beta$ -carotène. Les analyses multivariées étaient ajustées sur l'apport énergétique total sans alcool, l'indice de masse corporelle, l'alcool, et l'activité physique de loisirs. Chez les fumeuses, nous avons également ajusté sur le nombre de cigarettes par jour, le nombre d'années de tabagisme, et le nombre d'années depuis l'arrêt du tabac.

Nous avons observé une interaction statistiquement significative entre le statut tabagique et l'apport en  $\beta$ -carotène ( $p = 0,017$ ). Les résultats des modèles stratifiés sur le statut tabagique sont présentés dans la Figure 1. Chez les femmes n'ayant jamais fumé, le risque de cancer diminuait avec l'apport croissant en  $\beta$ -carotène. Les risques relatifs multivariés étaient respectivement de 0,72 (0,57 - 0,92), 0,80 (0,64 - 1,01), et 0,44 (0,18 - 1,07) pour les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> tertiles alimentaires et pour la catégorie de consommation élevée de  $\beta$ -carotène, comparés au 1<sup>er</sup> tertile d'apport alimentaire,  $p$  tendance = 0,03. À l'inverse, chez les femmes ayant déjà fumé, la consommation de  $\beta$ -carotène augmentait le risque de cancer, les risques relatifs correspondants étant de 1,43 (1,05 - 1,96), 1,20 (0,86 - 1,67) et 2,14 (1,16 - 3,97),  $p$  tendance = 0,09. Nous n'avons pas mis en évidence d'hétérogénéité significative entre les fumeuses et les ex-fumeuses. Le risque absolu de cancer sur 10 ans pour 10 000 femmes non fumeuses était de 181,8 cas pour un apport faible de  $\beta$ -carotène et 81,7 cas pour un apport élevé; pour 10 000 femmes fumeuses, il était de 174,0 cas pour un apport faible de  $\beta$ -carotène et 368,3 cas pour un apport élevé. Cet effet opposé du  $\beta$ -carotène chez les fumeuses et les non-fumeuses était spécifique des cancers liés au tabac, il n'était pas retrouvé pour les cancers non liés au tabac (sein et autres).

Nos résultats suggèrent que le  $\beta$ -carotène est inversement associé au risque de certains cancers chez les femmes n'ayant jamais fumé régulièrement au cours de leur vie, vraisemblablement en raison de son effet anti-oxydant. Chez ces femmes, la consommation de  $\beta$ -carotène devrait donc être encouragée, en particulier sous forme de fruits et légumes riches en  $\beta$ -carotène comme les carottes et les épinards, qui pourraient également apporter d'autres anti-oxydants. En revanche, chez les femmes ayant déjà fumé régulièrement,

il paraît important de décourager la supplémentation en  $\beta$ -carotène. Nos résultats sont cohérents avec certaines données épidémiologiques [1-5, 10] et expérimentales chez l'animal ou sur des lignées cellulaires [11-13]. Ils doivent encourager des travaux à plus large échelle afin de mieux comprendre pour chaque site de cancer lié au tabac l'effet cocarcinogène éventuel du  $\beta$ -carotène [14].

**$\beta$ -carotene is associated with lower risk of some cancers in women nonsmokers but with higher risk in women smokers**

## RÉFÉRENCES

- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-5.
- Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, et al. Alpha-tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1560-70.
- Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *JAMA* 2003; 290: 476-85.
- Majila N, Taylor PR, Virtanen MJ, et al. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on gastric cancer incidence in male smokers (ATBC study, Finland). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 617-23.
- Baron JA, Cole BF, Mott L, et al. Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 717-22.
- Clavel-Chapelon F, van Tieghem M, Guibout C, et al. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N group. Étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6: 473-8.
- Stein CJ, Colditz GA. Modifiable risk factors for cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 299-303.
- Goodman HT, McDuffie K, Kolonel LN, et al. Case-control study of ovarian cancer and polymorphisms in genes involved in catecholestrogen formation and metabolism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 209-16.
- Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, et al. High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *J Endocrinol* 2002; 175: 571-6.
- Nkondjock A, Ghadirian P. Dietary carotenoids and risk of colon cancer: case-control study. *Int J Cancer* 2004; 110: 110-6.
- Smith RB, Turley E, Sweetman SF, et al. Dietary antioxidant supplementation and DNA damage in smokers and nonsmokers. *Nutr Cancer* 1999; 34: 167-72.
- Palozza P, Serini S, Di Nicuolo F, et al. Prooxidant effects of beta-carotene in cultured cells. *Mol Aspects Med* 2003; 24: 353-62.
- Palozza P, Serini S, Di Nicuolo F, et al. Beta-carotene exacerbates DNA oxidative damage and modifies p53-related pathways of cell proliferation and apoptosis in cultured cells exposed to tobacco smoke condensate. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1315-25.
- Touvier M, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dual association of beta-carotene with risk of tobacco-related cancers in a cohort of French women. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1338-44.

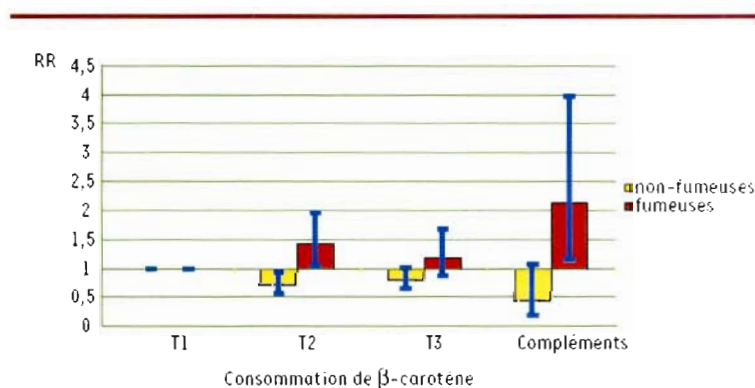


Figure 1.  $\beta$ -carotène et risque de cancer selon le statut tabagique.  $P$  tendance = 0,03 pour les non-fumeuses et 0,09 pour les fumeuses. T: tertile, RR: risque relatif.

## TIRÉS À PART

M.C. Boutron-Ruault

ANNEXE 2 : CARNET DE CONSOMMATION DE COMPLEMENTS ALIMENTAIRES DE L'ENQUETE  
ECCA (POUR 2 PRODUITS)



Enquête « Compléments alimentaires » 1998

Service « Enquêtes » Tél. 01 40 77 85 37

Numéro d'enquête :

0008

Numéro de l'enquêteur :

03375

## Fiches Produit

Carnet de consommation individuel à remettre en première interrogation  
(pour chaque consommateur au sein du foyer)  
Liste des boîtes de vitamines, minéraux et compléments alimentaires consommés

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Pour *chaque* complément alimentaire consommé au cours des sept jours, veuillez remplir une fiche descriptive ci-après.

**Produit n°1**

Marque du produit (en clair).....

Nom du produit (préciser le dosage).....

Type d'unité	
Pastille, pilule ou comprimé.....	1
Gélule.....	2
Sachet de poudre.....	3
Cuillère à café.....	4
Autre.....	5
Si autre, préciser : .....	

Lieu d'achat	
Pharmacie.....	1
Parapharmacie (type Eurosanté, Parasanté).....	2
Magasin diététique.....	3
Grande surface (supermarché ou hypermarché).....	4
Magasin de sport.....	5
Autre.....	6
Si autre, préciser : .....	

**Répartition de la consommation**

Inscrire dans les cases le nombre d'unités consommées

Jour	Du réveil à 11 heures inclus	De 12heures à 18 heures inclus	De 18heures au réveil	Si consommé de 15 mn avant à 30 mn après un repas, cocher ici
Lundi				<input type="checkbox"/>
Mardi				<input type="checkbox"/>
Mercredi				<input type="checkbox"/>
Jeudi				<input type="checkbox"/>
Vendredi				<input type="checkbox"/>
Samedi				<input type="checkbox"/>
Dimanche				<input type="checkbox"/>

**Produit n°2**

Marque du produit (en clair).....

Nom du produit (préciser le dosage).....

Type d'unité	
Pastille, pilule ou comprimé.....	1
Gélule.....	2
Sachet de poudre.....	3
Cuillère à café.....	4
Autre.....	5
Si autre, préciser : .....	

Lieu d'achat	
Pharmacie.....	1
Parapharmacie (type Eurosanté, Parasanté).....	2
Magasin diététique.....	3
Grande surface (supermarché ou hypermarché).....	4
Magasin de sport.....	5
Autre.....	6
Si autre, préciser : .....	

**Répartition de la consommation**

Inscrire dans les cases le nombre d'unités consommées

Jour	Du réveil à 11 heures inclus	De 12heures à 18 heures inclus	De 18heures au réveil	Si consommé de 15 mn avant à 30 mn après un repas, cocher ici
Lundi				<input type="checkbox"/>
Mardi				<input type="checkbox"/>
Mercredi				<input type="checkbox"/>
Jeudi				<input type="checkbox"/>
Vendredi				<input type="checkbox"/>
Samedi				<input type="checkbox"/>
Dimanche				<input type="checkbox"/>

ANNEXE 3 : CARNET DE CONSOMMATION ALIMENTAIRE DE L'ENQUETE ECCA (POUR 1 JOUR)



## Carnet

Numéro d'enquête ..... |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Nom de l'enquêteur..... |\_\_\_\_\_|

Numéro de l'enquêteur..... |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Date de dépôt du carnet..... |\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|/|1|9|9| |

Nom de l'interviewé.....

Prénom de l'interviewé.....

Sexe de l'interviewé (entourer le chiffre) 1. Homme 2. Femme

Age de l'interviewé (en années révolues) ..... |\_\_|\_\_|

*Madame, Mademoiselle, Monsieur,*

Nous tenons à vous remercier de votre participation à cette étude dont l'objectif est d'obtenir une meilleure connaissance de la consommation alimentaire des Français.

Les résultats que nous en obtiendrons devraient permettre, en particulier, de mieux comprendre l'évolution de la consommation alimentaire et sa diversité, et les problèmes nutritionnels éventuels de la population française.

Nous vous demandons de bien vouloir remplir ce carnet au cours des trois prochains jours en suivant précisément les consignes suivantes.

***Pendant trois jours consécutifs***, gardez constamment à portée de main votre carnet et un crayon afin de pouvoir y inscrire tout ce que vous consommez, aussi bien les aliments que les boissons, au cours des repas ou entre les repas.

### **Inscrivez chaque jour**

⇒ De quel **jour de la semaine** il s'agit : lundi, mardi,... ?

⇒ La **date** : par exemple le 15 juillet 1998

⇒ L'**heure** : en indiquant bien à quelle heure vous avez commencé à manger ou boire et à quelle heure vous avez fini. Par exemple, votre petit déjeuner peut avoir duré de 7h45 à 8h10 ; le café que vous avez pris avec des collègues l'après-midi a eu lieu de 15h05 à 15h15 ; etc.

⇒ Le **lieu du repas** ou le lieu où vous avez fait votre achat. Pour reprendre les exemples précédents vous indiqueriez « domicile » pour le premier et « distributeur automatique » pour le second.

⇒ Le **nom de l'aliment consommé** : vous devez être le **plus précis possible** lorsque vous indiquez ce que vous consommez.

Si vous prenez un plat composé de plusieurs ingrédients et qui peut rassembler des aliments très variables, tel qu'un sandwich, une salade composée, il est très important que vous indiquiez la liste complète des *différents ingrédients* (pain / jambon / beurre ou laitue / maïs / gruyère / jambon / huile / vinaigre).

S'il s'agit d'une viande grillée avec des légumes, notez simplement, par exemple, entrecôte / haricots verts. Par contre,

lorsqu'il s'agit d'un plat dont la recette est fixée (exemple : daube, pot au feu, choucroute, ...), le nom du plat suffit.

*Expliquez bien la nature des produits* : type de viande : poulet, pintade, veau... ou type de poisson : merlu, morue, sole, saumon...

*Précisez les boissons* : pour une boisson chaude : café noir sans sucre, thé au lait, café décaféiné... ; pour une boisson froide : bière, bière sans alcool, eau minérale, eau du robinet, ...

⇒ Les **quantités consommées** : pour cela aidez-vous du carnet photos qui par des illustrations de contenus d'assiettes, de verres, de bols, vous permettra d'évaluer la quantité, le volume consommés. Vous indiquerez la lettre correspondante. Si la portion est plus petite que toutes les photos, indiquez « A » ; si elle est plus grande que toutes les photos indiquez « G ».

⇒ Le **nombre de parts** que vous avez prises pour votre propre consommation.

**Chaque fois que vous avez terminé de noter un repas,  
changez de page.**

**VOUS TROUVEREZ UN EXEMPLE AU DOS DU CARNET**

Bon courage ...



## 1er JOUR - *petit déjeuner*

**Jour :** ..... **Date :** .....

**Heure :** de |\_\_| |\_\_| h |\_\_| |\_\_| à |\_\_| |\_\_| h |\_\_| |\_\_|

<b>NOM DE L'ALIMENT, DE LA BOISSON, DU PLAT</b> Précisez aussi bien que possible. Remplissez une ligne par aliment  <i>Pour l'eau, n'oubliez pas d'indiquer s'il s'agit                      d'eau du robinet ou d'eau en bouteille</i>	<b>QUANTITE</b> Aidez-vous du livret photo : <u>indiquez</u> <u>le numéro de la photo</u> <u>et la lettre</u>	<b>NOMBRE DE PARTS</b>
	Numéro photo	Lettre

**\* N'oubliez pas les boissons prises au cours du repas**

01				
02				
03				
04				
05				
06				
07				
08				
09				
10				
11				
12				
13				

## 1er JOUR - *petit déjeuner*

<b>Lieu du repas :</b> ( <i>entourez le chiffre</i> ) 3. Chez des amis 6. Au restaurant, pizzeria 8. Au café, bistrot	1. Chez vous 4. A la cantine 7. À la cafétéria 9. Autres	2. Sur le lieu de travail 5. Au fast food <b>Avec qui :</b> 1. Seul 2. En famille 3. Avec des amis
--	---	---

### CE PRODUIT EST-IL ... ?

1. Allégé en graisses
2. Allégé en sucres
3. Enrichi en vitamines ou minéraux
4. Un autre produit diététique

### SI CONSOMMATION A DOMICILE, CE PRODUIT EST-IL :

1. Fait maison
2. Acheté tout prêt
3. Ne sait pas.

1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3

## 1er JOUR – déjeuner de midi

**Jour :** ..... **Date :** .....

**Heure :** de   h   à   h

<b>NOM DE L'ALIMENT, DE LA BOISSON, DU PLAT</b> Précisez aussi bien que possible. Remplissez une ligne par aliment  <i>Pour l'eau, n'oubliez pas d'indiquer s'il s'agit                      d'eau du robinet ou d'eau en bouteille</i>	<b>QUANTITE</b> Aidez-vous du livret photo : <u>indiquez</u> <u>le numéro de la photo</u> <u>et la lettre</u>	<b>NOMBRE DE PARTS</b>
Numéro photo		Lettre

**\* N'oubliez pas les boissons prises au cours du repas**

01				
02				
03				
04				
05				
06				
07				
08				
09				
10				
11				
12				
13				

## 1er JOUR – déjeuner de midi

<b>Lieu du repas :</b> ( <i>entourez le chiffre</i> ) 3. Chez des amis 6. Au restaurant, pizzeria 8. Au café, bistrot	1. Chez vous 4. A la cantine 7. À la cafétéria 9. Autres	2. Sur le lieu de travail 5. Au fast food 1. Seul 2. En famille 3. Avec des amis
--	---	--

### CE PRODUIT EST-IL ... ?

1. Allégé en graisses
2. Allégé en sucres
3. Enrichi en vitamines ou minéraux
4. Un autre produit diététique

### SI CONSOMMATION A DOMICILE, CE PRODUIT EST-IL :

1. Fait maison
2. Acheté tout prêt
3. Ne sait pas.

1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3
1	2	3	4		1	2	3

## 1er JOUR - *dîner du soir*

**Jour :** ..... **Date :** .....

**Heure :** de   h   à   h

<b>NOM DE L'ALIMENT, DE LA BOISSON, DU PLAT</b> Précisez aussi bien que possible. Remplissez une ligne par aliment  <i>Pour l'eau, n'oubliez pas d'indiquer s'il s'agit                      d'eau du robinet ou d'eau en bouteille</i>	<b>QUANTITE</b> Aidez-vous du livret photo : <u>indiquez</u> <u>le numéro de la photo</u> <u>et la lettre</u>	<b>NOMBRE DE PARTS</b>
	Numéro photo	Lettre

**\* N'oubliez pas les boissons prises au cours du repas**

01				
02				
03				
04				
05				
06				
07				
08				
09				
10				
11				
12				
13				



## 1er JOUR - goûter

**Jour :** ..... **Date :** .....

**Heure :** de   h   à   h

<p style="text-align: center;"><b>NOM DE L'ALIMENT, DE LA BOISSON, DU PLAT</b>                  Précisez aussi bien que possible.                  Remplissez une ligne par aliment</p> <p style="text-align: center;"><i>Pour l'eau, n'oubliez pas d'indiquer s'il s'agit                  d'eau du robinet ou d'eau en bouteille</i></p>	<p><b>QUANTITE</b>                  Aidez-vous                  du livret photo :  <u>indiquez</u>  <u>le numéro de la photo</u>  <u>et la lettre</u></p>	<p><b>NOMBRE                  DE                  PARTS</b></p>
	Numéro photo	Lettre

**\* N'oubliez pas les boissons prises au cours du goûter**

01				
02				
03				
04				
05				
06				
07				
08				
09				
10				
11				
12				
13				

## 1er JOUR - goûter

<b>Lieu du repas :</b> <i>(entourez le chiffre)</i> 3. Chez des amis 6. Au restaurant, pizzeria 8. Au café, bistrot	1. Chez vous 4. A la cantine 7. À la cafétéria 9. Autres	2. Sur le lieu de travail 5. Au fast food <b>Avec qui :</b> 1. Seul 2. En famille 3. Avec des amis
--	---	---

### CE PRODUIT EST-IL ... ?

1. Allégé en graisses
2. Allégé en sucres
3. Enrichi en vitamines ou minéraux
4. Un autre produit diététique

### SI CONSOMMATION A DOMICILE, CE PRODUIT EST-IL :

1. Fait maison
2. Acheté tout prêt
3. Ne sait pas.

1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3



## 1er JOUR – encas

**Jour :** ..... **Date :** .....

- Lieu :**
- |                   |                            |
|-------------------|----------------------------|
| 1. Chez vous      | 2. Sur le lieu de travail  |
| 3. Chez des amis  | 4. À la cantine            |
| 5. Au fast food   | 6. Au restaurant, pizzeria |
| 7. À la cafétéria | 8. Au café, bistrot        |
| 9. Autres         |                            |

**NOM DE L'ALIMENT, DE LA BOISSON, DU PLAT**

Précisez aussi bien que possible.  
Remplissez une ligne par aliment

*Pour l'eau, n'oubliez pas d'indiquer s'il s'agit  
d'eau du robinet ou d'eau en bouteille*

**QUANTITE**

Aidez-vous  
du livret photo :  
indiquez  
le numéro de la photo  
et la lettre

**NOMBRE  
DE  
PARTS**

Numéro photo	Lettre
--------------	--------

**\* N'oubliez pas les boissons prises au cours de chaque encas**

	Les encas	Lieu	Heure			
01		□	□□ h □□			
02		□	□□ h □□			
03		□	□□ h □□			
04		□	□□ h □□			
05		□	□□ h □□			
06		□	□□ h □□			
07		□	□□ h □□			
08		□	□□ h □□			
09		□	□□ h □□			
10		□	□□ h □□			
11		□	□□ h □□			
12		□	□□ h □□			
13		□	□□ h □□			

## 1er JOUR – *encas*

CE PRODUIT EST-IL ... ?	SI CONSOMMATION A DOMICILE, CE PRODUIT EST-IL :
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Allégé en graisses</li> <li>2. Allégé en sucres</li> <li>3. Enrichi en vitamines ou minéraux</li> <li>4. Un autre produit diététique</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fait maison</li> <li>2. Acheté tout prêt</li> <li>3. Ne sait pas.</li> </ol>

1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3
1	2	3	4	1	2	3

ANNEXE 4 : CARNET DE CONSOMMATION DE COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES DE L'ENQUÊTE INCA2 (POUR UN PRODUIT)



DERNS  
Observatoire des Consommations Alimentaires

<b>ETUDE INCA 2</b> <b>2005-2006</b>
<b>Carnet de consommation de</b> <b><u>compléments alimentaires</u></b>

Prénom personne sélectionnée : \_\_\_\_\_

Date de début de remplissage :  /  /  2 | 0 | 0 |

Date de fin de remplissage :  /  /  2 | 0 | 0 |

Vague d'enquête	<input type="text"/>
Numéro d'adresse	<input type="text"/>
Numéro de l'enquêteur	<input type="text"/>

Vu l'avis favorable du Conseil National de l'Information Statistique, cette enquête est reconnue d'intérêt général et de qualité statistique sans avoir de caractère obligatoire.  
Label n° 2003X727AU du Conseil National de l'Information Statistique.  
En application de la loi n°51-711 du 7 juin 1951, les réponses à ce questionnaire sont protégées par le secret statistique et destinées à l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, s'applique aux réponses faites à la présente enquête. Elle garantit aux personnes concernées un droit d'accès et de rectification pour les données les concernant. Ce droit peut être exercé auprès de l'Institut de Sondages Lavalle

- **Les compléments alimentaires sont des vitamines, des minéraux, des oligo-éléments, des extraits ou concentrés de plantes, des acides aminés, des protéines, des acides gras essentiels (oméga 3 par exemple), des phyto-estrogènes, ou tout autre type de compléments à l'alimentation sous forme de pilules, comprimés, gélules, sachet de poudre, sirop, etc.**  
*Par exemple, lorsque vous consommez des comprimés de vitamine C ou que vous faites des cures de magnésium ou de levure de bière (en comprimé ou en paillettes), il s'agit de compléments alimentaires.*
- **Il peut s'agir ou non de médicaments; prescrits ou non par un médecin; remboursés ou non.**  
*Par exemple, les médicaments suivants sont considérés ici comme des compléments alimentaires et doivent être déclarés dans ce carnet : médicaments antiacides type Rennie (riches en calcium), ou type Maalox (riches en magnésium), médicaments anti-ostéoporose (riches en calcium), Efferalgan vitamine C, Alvityl (multivitamines), Tardyferon B9 (riche en fer et acide folique), etc.*
- **Les aliments enrichis ou diététiques ne sont pas des compléments alimentaires.**  
*Par exemple, les substituts de repas sous forme de crèmes desserts, les céréales, jus de fruits ou laits enrichis, l'Actimel, les yaourts 'Bio', etc., ne sont pas des compléments ; ils doivent être indiqués dans le carnet de consommation des aliments.*
- **Vous trouverez à la page suivante une photographie donnant quelques exemples de compléments alimentaires.**
- **Si vous hésitez pour savoir si un produit que vous avez consommé est un complément ou non, il suffit de bien relire la définition ci-dessus et de s'inspirer des exemples sur la planche photo. Pour vous aider, la composition des produits figure sur leurs notices et/ou emballages, ainsi d'ailleurs que leur nom et leur marque.**

**Combien de compléments alimentaires différents, c'est à dire de produits différents, avez-vous consommé au cours des 7 jours ?                    / \_ / \_ /**

*Par exemple, si vous avez consommé 3 comprimés de vitamine C 500 mg Ursa, 10 comprimés de levure de bière Equilibrance et 4 comprimés de vitamine C 120 mg Juvamine, vous avez pris 3 produits différents.  
Si vous diluez 1 ampoule de zinc et 1 ampoule de cuivre Arkopharma dans 1,5 litre d'eau, vous avez pris 2 produits différents.*

**Pour chaque complément alimentaire consommé au cours des 7 jours, veuillez remplir une fiche descriptive ci-après, en vous aidant des emballages et/ou notices de chaque produit.**

## Les vitamines et minéraux



## Les 'produits naturels' : extraits de plantes, levures, argile, extraits d'algues...



## Les compléments alimentaires peuvent cibler des problèmes particuliers : anti-stress, anti-âge, beauté...



## Produit n°1

1- Marque du produit n°1 (Exemple : Badial) : \_\_\_\_\_

2- Nom du produit n°1 (Exemple : Magnésium B6 Equilibre général) : \_\_\_\_\_

*N'oubliez pas d'indiquer le dosage lorsque celui-ci fait partie du nom (par exemple Vitamine C 500 mg).*

3- Type de présentation du produit n°1

*entourez la réponse qui convient*

Comprimé .....	1 .....
Gélule .....	2 .....
Ampoule.....	3 .....
Capsule.....	4 .....
Sachet de poudre.....	5 .....
Cuillère à café de poudre .....	6 .....
Cuillère à soupe de poudre .....	7 .....
Autre présentation de poudre .....	8 .....
Précisez l'unité (dosette, 20 mg, etc.) : _____	
Cuillère à café de sirop ou liquide.....	9 .....
Cuillère à soupe de sirop ou liquide.....	10 .....
Autre présentation de sirop ou liquide .....	11 .....
Précisez l'unité (dosette, bouchon, 15 ml, pulvérisation, etc.) : _____	
Autre présentation, précisez : _____	12 .....

4- Consommation du produit n°1 : *Inscrire dans les cases le nombre d'unités (c'est à dire le nombre de comprimés ou de gélules, etc) consommées*

Jour	Petit déjeuner	Entre petit déjeuner et déjeuner	Déjeuner	Entre déjeuner et dîner	Dîner	Après dîner
1 <sup>er</sup> jour	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités
2 <sup>ème</sup> jour	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités
3 <sup>ème</sup> jour	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités
4 <sup>ème</sup> jour	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités
5 <sup>ème</sup> jour	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités
6 <sup>ème</sup> jour	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités
7 <sup>ème</sup> jour	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités	_ _ ,  _  unités

ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE FACE A FACE DE CONSOMMATION DE COMPLEMENTS  
ALIMENTAIRES DE L'ENQUETE INCA2 POUR LES ADULTES (18 ANS ET PLUS)



Les 6 premières questions 'compléments' du questionnaire ci-dessous sont 'général', puis les suivantes (C46-C56) portent sur 5 des produits consommés par le sujet durant les 12 derniers mois y compris la semaine de carnet. En remplissant les questions face à face sur les compléments, l'enquêteur doit s'assurer d'une cohérence globale, y compris avec le carnet de consommation 'compléments alimentaires'.

**C40. Rappelez la définition d'un complément alimentaire :**

Les compléments alimentaires sont des vitamines, des minéraux, des extraits ou concentrés de plantes, des acides aminés, des protéines, des acides gras essentiels (oméga 3 par exemple), des phyto-estrogènes, ou tout autre type de compléments à l'alimentation sous forme de pilules, comprimés, gélules, sachet de poudre, sirop, etc.

Par exemple, lorsque vous consommez des comprimés de vitamine C ou que vous faites des cures de magnésium ou de levure de bière (en comprimé ou en paillettes), il s'agit de compléments alimentaires.

Il peut s'agir ou non de médicaments: prescrits ou non par un médecin; remboursés ou non.

Par exemple, les médicaments suivants sont considérés ici comme des compléments alimentaires : médicaments antiacides type Rénite (riches en calcium), ou type Maalox (riches en magnésium), médicaments anti-ostéoporose (riches en calcium), Effetagan (riches en calcium), Alivyl (multivitamines), Tardyferon B9 (riche en fer et acide folique), etc.

Les aliments enrichis ou diététiques ne sont pas des compléments alimentaires.

Par exemple, les substituts de repas sous forme de crèmes dessert, les céréales, jus de fruits ou laits enrichis, l'Actimel, les yaourts 'Bio', etc., ne sont pas des compléments.

Montrer au sujet la planche photo donnant quelques exemples de compléments.

Effectuer la vérification du carnet complément (selon les consignes relatives à celui-ci).

-Compléter le carnet si le participant se souvient de produits qu'il a consommés sur la semaine mais qu'il avait oublié de déclarer dans son carnet.

-Vérifier que le carnet de consommation des compléments alimentaires est bien rempli, de manière cohérente, et qu'il ne manque pas d'informations.

-Vérifier que le nombre de compléments consommés dans les 7 jours tel que déclaré en page 2 du carnet est égal au nombre de produits détaillés dans les fiches (pages 4 à 9 du carnet) ou est supérieur à 6.

-Si le nombre d'unités consommées est manquant déterminer :

1) si le participant a oublié combien d'unités il a consommées → inscrire alors 99,9

2) ou s'il n'a rien mis car il n'en a pas pris → ne rien inscrire.

Puis, reportez ci-dessous le nombre de produits différents consommés au cours des 7 jours indiqué sur la page 2 du carnet.

4	Refuse de répondre.....
3	Ne sait pas.....
2	Non.....
1	Oui.....

Au cours des 12 derniers mois y compris ces derniers jours, avez-vous consommé des compléments alimentaires ?

Préciser au sujet que la semaine de carnet de consommation fait partie des '12 derniers mois y compris ces derniers jours' (questions C40 à C41).

C41. Combien de compléments alimentaires différents, c'est-à-dire de produits différents, avez-vous consommés au cours des 12 derniers mois y compris ces derniers jours ?

Par exemple, si vous avez consommé 3 comprimés de vitamine C 500 mg Lpsa, 10 comprimés de levure de bière Equilibrance et 4 comprimés de vitamine C 120 mg Juvamine, vous avez pris 3 produits différents.

Si vous diluez 1 ampoule de cuivre Arkopharma dans 1,5 litre d'eau, vous avez pris 2 produits différents.

Refus  Ne sait pas

↳ Contrôles : Pour les questions C40 et C41, cohérence entre nb produits 7 jours et nb produits 12 mois :

Pour résoudre ce problème, la vérification du carnet de compléments alimentaires est faite avant la question sur la consommation 12DM et une cohérence est faite dans le questionnaire au niveau de la question consommation 12DM (C40) et au niveau du nombre consommé au cours des 12DM (C41). Notamment :

- Si le sujet a déclaré des produits dans le carnet de 7j, il ne doit pas avoir le choix de répondre autre chose que 'oui' à la question C40.

- En C41, vérifier que ce nombre de compléments, correspondant à la consommation sur les 12 derniers mois (semaine du carnet y compris), est supérieur ou égal au nombre de compléments figurant dans le carnet (question sur la 2ème page).

C42. Au cours des 12 derniers mois, y a-t-il eu une ou plusieurs saison(s) où vous avez plus particulièrement consommé des compléments alimentaires ?

Oui..... 1

Précisez à quelle(s) saison(s) :

Non..... 2

Ne sait pas ..... 3

Refuse de répondre ..... 4

C43. Depuis combien d'année(s) consommez-vous des compléments alimentaires ?

ans  Refus  Ne sait pas

↳ Arrondir au nombre d'année(s) supérieur :

Exemples : Si moins d'1 an, taper 1 an / Si 1an et 1/2, taper 2 ans / Si 3 ans et 2 mois, taper 4 ans

↳ Contrôle : il faut que le nombre d'années de consommation indiqué à cette question soit inférieur ou égal à l'âge du sujet.

↳ Pour les questions C44 et C45, présenter au sujet la liste des items sous les yeux en lui lisant les questions. Lui lire tous les items avant qu'il donne ses réponses.

C44. Dans quel(s) but(s) consommez-vous des compléments alimentaires ?

Plusieurs réponses possibles. Dans ce cas, demander au sujet de numéroté ses réponses de la plus importante (1) à la moins importante (la personne ne classe que les items qui la concernent, elle n'est pas obligée de classer tous les items de la liste proposée)

Lutter contre la fatigue.....

Résoudre ou lutter contre un (des) problème(s) de santé particulier(s) .....

précisez lequel ou lesquels : \_\_\_\_\_

Combattre le stress.....

Rester en bonne santé, lutter en général contre les maladies.....

Résoudre des problèmes liés au travail ou aux examens, sauf fatigue ou stress (exemple : concentration, mémoire, etc.) .....

Équilibrer votre alimentation courante (hors régime) .....

Augmenter ou entretenir votre capital beauté (ongles, peau, cheveux, etc.) .....

Compléter des apports alimentaires insuffisants liés à un régime particulier .....

Comblé des besoins particuliers liés à votre activité sportive .....

Comblé des besoins particuliers liés à une grossesse .....

Autre(s) but(s) .....

précisez : \_\_\_\_\_

Ne sait pas .....

Refuse de répondre .....

**C45. Achetez-vous vos compléments alimentaires...**

*Plusieurs réponses possibles. Dans ce cas, demander au sujet de numéroté ses réponses de la plus importante (1) à la moins importante. (la personne ne classe que les items qui la concernent, elle n'est pas obligée de classer tous les items de la liste proposée)*

Sur prescription médicale (c'est-à-dire sur ordonnance) .....

Sur simple conseil d'un médecin ou sur une ordonnance précédente .....

Sur conseil d'un pharmacien .....

Sur conseil d'un diététicien .....

Sur un conseil reçu en magasin (hors pharmacie) .....

Sur conseil d'un parent ou ami .....

Parce que vous en avez entendu parler dans les médias (reportage à la TV, article dans un magazine, etc.) .....

Parce que vous avez vu une publicité .....

Parce que vous avez découvert le produit par vous-même et que certaines de ses caractéristiques vous ont incité à l'acheter (prix, composition, présentation, allégation santé, etc.) .....

**précisez lesquelles :** \_\_\_\_\_

Dans d'autres circonstances d'achat .....

**précisez lesquelles :** \_\_\_\_\_

Ne sait pas .....

Refuse de répondre .....

**Les questions suivantes (C46 à C56) portent sur 5 des compléments alimentaires consommés par le sujet durant les 12 derniers mois y compris durant la semaine du carnet :**

↳ **Reporter dans la question C46 les noms et marques des éventuels compléments déclarés par le sujet dans leur carnet de consommation.**

**ENQ : Recopier la marque et le nom du produit à partir du carnet de consommation de compléments (pages 4 à 9), en y ajoutant éventuellement des précisions de manière à donner un maximum de détails (ne pas ne pas simplifier ou abrégé la marque et le nom)**

**Dans le cas où plus de 5 produits sont déclarés dans le carnet, faire choisir les 5 produits les plus consommés au cours des 12 derniers mois, parmi ceux consommés au cours des 7 jours d'observation.**

↳ **Puis il demander au sujet quels sont les compléments qu'il a le plus consommés durant les 12 derniers mois et noter leurs noms et marques à la question C46 dans les colonnes restantes, si ceux-ci diffèrent de ceux déjà déclarés.**

**ENQ : Noter la marque et le nom du produit en donnant un maximum de détails (ne pas ne pas simplifier ou abrégé la marque et le nom)**

↳ **Pour répondre aux questions demander au sujet qu'il s'aide, si possible, des emballages.**

Par exemple, si le sujet a déclaré 1 complément dans le carnet de consommation, l'enquêteur le note dans la colonne 'produit 1' pour les questions suivantes. Les produits 2, 3, 4 et 5 seront les quatre compléments que le sujet a le plus consommés au cours des 12 derniers mois.

Si le sujet n'a pas déclaré de complément dans le carnet de consommation, les produits 1, 2, 3, 4 et 5 seront les 5 produits qu'il a le plus consommés au cours des 12 derniers mois.

L'enquêteur 'explique au sujet ce qu'il fait' au fur et à mesure pour la question C46 (report des compléments du carnet, puis collecte des noms et marques des produits les plus consommés durant les 12 derniers mois)

S'il ne consomme qu'un complément alimentaire, remplir uniquement la colonne « Produit 1 ». S'il ne consomme que 2 compléments alimentaires, remplir uniquement les colonnes « Produit 1 » et « Produit 2 », etc.

Au cours des questions, il est important de conserver l'ordre des colonnes : le produit noté dans la colonne 1 doit toujours être le même, etc.

Toutes les consignes de cet encadré (quels compléments indiquer dans les 5 colonnes 'produit', report du carnet compléments sur le questionnaire, etc) sont guidées par un filtre dans le questionnaire face à face.

**C46. Quelles sont les marques et noms des produits que vous avez consommés durant la semaine de carnet et/ou des produits que vous avez le plus consommé durant les 12 derniers mois ?**

*Préciser le dosage s'il fait partie du nom (exemple : vitamine C 500mg)*

	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4	Produit 5
Marque .....	_____	_____	_____	_____	_____
<i>Exemple : Upsa</i>	_____	_____	_____	_____	_____
Ne sait pas.....	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>
Refuse .....	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>
Nom .....	_____	_____	_____	_____	_____
<i>Exemple : Vitamine C 500mg</i>	_____	_____	_____	_____	_____
Ne sait pas.....	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>
Refuse de répondre.....	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>	..... <input type="checkbox"/>

**CONTROLE DE CHAMP :** Le nombre de produits déclarés à cette question C46 (1, 2, 3, 4 ou 5) doit être le même qu'à la question C41, sauf si à la question C41, le sujet a déclaré plus de 5 produits (alors en C46, le nombre de produits déclarés doit être 5). Sinon, relancer et/ou corriger.

Si le sujet a déclaré un ou des compléments dans le carnet de 7j mais qu'il ne se souvient pas combien il en a pris en tout sur 12DM en C41 ou refuse de le dire : en C46, poser les questions normalement, c'est à dire sur tous les produits du carnet, puis sur les autres produits consommés sur 12DM jusqu'à ce qu'il dise ne pas en avoir pris d'autre (5 produits en tout au maximum), peu importe s'il n'a pas répondu un nombre de produits en C41.

De même si le sujet n'a pas déclaré de compléments dans le carnet de 7j mais qu'il a déclaré en prendre sur 12DM C40 (sinon, il est directement envoyé en C57 de toute façon) : même si en C41 le sujet répond 'refus' ou 'NSP' concernant le nombre de produits 12DM, il faudra poser les questions normalement en C46, càd 1er produit le plus consommé 12DM, 2ème produit, etc. jusqu'à ce qu'il dise ne pas en avoir pris d'autre (5 produits en tout au maximum).

C47. Entourez, pour chaque produit, la forme de présentation.

	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4	Produit 5
comprimé .....	1	1	1	1	1
gélule .....	2	2	2	2	2
ampoules .....	3	3	3	3	3
capsule.....	4	4	4	4	4
sachet de poudre.....	5	5	5	5	5
cuillère à café de poudre .....	6	6	6	6	6
cuillère à soupe de poudre .....	7	7	7	7	7
autre présentation de poudre .....	8	8	8	8	8
<b>précisez l'unité</b> (dosette, 20mg, etc.): .....					
cuillère à café de sirop ou liquide .....	9	9	9	9	9
cuillère à soupe de sirop ou liquide .....	10	10	10	10	10
autre présentation de sirop ou liquide .....	11	11	11	11	11
<b>précisez l'unité</b> (dosette, bouchon, 15 ml, pulvérisation, etc.): .....					
autre.....	12	12	12	12	12
<b>précisez :</b> .....					
Ne sait pas.....	13	13	13	13	13
Refuse de répondre.....	14	14	14	14	14

- Si le produit a été consommé lors des 7 jours indiqués dans le carnet, alors REPORTER la forme de présentation indiquée dans le carnet (même si le reste de l'année, une autre forme a été utilisée fréquemment).

- Si le produit n'a pas été consommé lors des 7 jours, alors demander la forme la plus fréquemment utilisée

Note : Pour les questions C48 à C52, prévoir un masque de saisie permettant de passer automatiquement, pour chacun des produits, aux questions concernées, en traitant les 5 produits successivement.

C48. Durant les 12 derniers mois, avez-vous consommé ces compléments en permanence, c'est à dire tous les jours de l'année ou presque ? Une seule réponse possible par produit.

	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4	Produit 5	
Oui .....	1	1	1	1	1	<b>Aller en C53 pour le(s) produit(s) concerné(s)</b>
Non .....	2	2	2	2	2	
Ne sait pas.....	3	3	3	3	3	<b>Aller en C49 pour le(s) produit(s) concerné(s)</b>
Refuse de répondre.....	4	4	4	4	4	

**C49. Durant les 12 derniers mois, avez-vous consommé ces compléments sous forme de cure(s), c'est à dire au cours de période(s) de plusieurs jours successifs (au moins 3 jours de suite)?**

Par exemple :

-Si vous prenez un complément un mois au début de l'hiver et un mois au début du printemps, vous avez fait 2 cures d'un mois pour ce produit.

-Si vous prenez un complément pendant une semaine puis que vous arrêtez la prise, il s'agit d'une cure d'une semaine.

-Si vous prenez un complément depuis 15 jours, considérez qu'il s'agit d'une cure de 15 jours (même si vous continuez à le prendre le lendemain de l'enquête).

Une seule réponse possible par produit.

	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4	Produit 5	
Oui .....	1	1	1	1	1	<b>Aller en C51 pour le(s) produit(s) concerné(s)</b>
Non .....	2	2	2	2	2	
Ne sait pas .....	3	3	3	3	3	<b>Aller en C50 pour le(s) produit(s) concerné(s)</b>
Refuse de répondre .....	4	4	4	4	4	

**C50. Pour le ou les produits que vous n'avez pas consommé(s) sous forme de cure, quelle était, en moyenne, votre fréquence de consommation durant les 12 derniers mois ?**

Une seule réponse possible par produit

	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4	Produit 5
Tous les 2 ou 3 jours .....	1	1	1	1	1
Une fois par semaine .....	2	2	2	2	2
2 ou 3 fois par mois .....	3	3	3	3	3
Une fois par mois .....	4	4	4	4	4
Une fois tous les 2 mois .....	5	5	5	5	5
Une fois tous les 3 mois .....	6	6	6	6	6
Une fois par an .....	7	7	7	7	7
Autre(s) .....	8	8	8	8	8
<b>précisez :</b>					
Ne sait pas .....	9	9	9	9	9
Refuse de répondre .....	10	10	10	10	10

**Si le sujet n'a consommé aucun des 5 produits sous forme de cure, aller en C53.**

**Sinon, continuer en C51.**

**C51. Combien de cures avez-vous fait durant les 12 derniers mois ?**

	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4	Produit 5
Nombre de cures .....	□□□	□□□	□□□	□□□	□□□
Ne sait pas .....	□	□	□	□	□
Refuse de répondre .....	□	□	□	□	□

**C52. Combien de temps dure une cure en moyenne ?**

*Une seule réponse possible par produit*

	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4	Produit 5
Trois ou quatre jours .....	1	1	1	1	1
Une semaine, environ .....	2	2	2	2	2
Deux semaines, environ .....	3	3	3	3	3
Trois semaines, environ .....	4	4	4	4	4
Un mois .....	5	5	5	5	5
Plus d'un mois .....	6	6	6	6	6
<b>précisez la durée, en mois :</b>					
Ne sait pas .....	7	7	7	7	7
Refuse de répondre .....	8	8	8	8	8

**C53. Lorsque vous consommez ce(s) complément(s) alimentaire(s), combien d'unités (comprimés, gélules, sachets ou autre) en consommez-vous par jour ?**

	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4	Produit 5
Nombre d'unités par jour .....	□□□ , □	□□□ , □	□□□ , □	□□□ , □	□□□ , □
Ne sait pas .....	□	□	□	□	□
Refuse de répondre .....	□	□	□	□	□

**C54. Où ces compléments alimentaires ont-ils été achetés ?**

*Une seule réponse possible par produit*

	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4	Produit 5
En pharmacie .....	1	1	1	1	1
En parapharmacie .....	2	2	2	2	2
En magasin diététique .....	3	3	3	3	3
Dans un magasin de sport .....	4	4	4	4	4
En magasin non spécialisé (ex : supermarché...) .....	5	5	5	5	5
Sur Internet .....	6	6	6	6	6
Par correspondance (sauf Internet) .....	7	7	7	7	7
Ailleurs .....	8	8	8	8	8
<b>précisez :</b>					
Ne sait pas .....	9	9	9	9	9
Refuse de répondre .....	10	10	10	10	10

Si cela dépend des fois, prendre le plus souvent.

Pour un produit acheté dans un espace parapharmacie à l'intérieur d'une pharmacie, coder 'En pharmacie'.

Pour un produit acheté dans un espace parapharmacie à l'intérieur d'un supermarché, coder 'En magasin non spécialisé (supermarché...)'.

**C55. Puis-je collecter les emballages et/ou les notices des compléments alimentaires que vous venez de citer ?**

(citer au sujet les noms de ces produits)

	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4	Produit 5
Oui.....	..... 0 .....	..... 0 .....	..... 0 .....	..... 0 .....	..... 0 .....
Non mais il/elle le montre.....	..... 1 .....	..... 1 .....	..... 1 .....	..... 1 .....	..... 1 .....
Non il/elle ne l'a plus (ou refuse).....	..... 2 .....	..... 2 .....	..... 2 .....	..... 2 .....	..... 2 .....

↳ Si le sujet refuse, noter les raisons de refus.

**C56.**

Lorsque l'emballage est visible (réponses 'oui' ou 'non mais le montre' à la question précédente) :

ENQ : Indiquer les ingrédients présents dans XXX (selon la liste des ingrédients qui figure sur l'emballage ou la notice).

MONTRER LISTE - PLUSIEURS REPONSES POSSIBLES

Essayer d'entourer le plus précisément possible les ingrédients présents. Par exemple, ne pas indiquer '11 vitamines et 10 minéraux' mais indiquer dans le détail, le plus possible, desquels il s'agit.

Attention : bien cocher les composants du produit en se référant à la liste des ingrédients sur l'emballage. En effet, il est important de se fier à cette liste et pas aux données du type 'informations nutritionnelles' (teneur en tous les nutriments...) parfois présentes en plus sur l'emballage. Par exemple, l'ingrédient peut être 'acérola' (extrait de plante) – ce qu'il faut reporter. Dans ce cas sera souvent présent un tableau type 'informations nutritionnelles' qui mentionnera une forte teneur en vitamine C (contenue dans l'acérola). Cette dernière information n'est pas à reporter car l'ingrédient lui-même n'est pas la vitamine C.

Lorsque l'emballage n'est pas visible (réponses 'non ne l'a plus ou refus' à la question précédente) :

ENQ : Indiquer les ingrédients présents dans XXX avec l'aide de la personne si elle s'en souvient.

MONTRER LISTE - PLUSIEURS REPONSES POSSIBLES

Essayer d'entourer le plus précisément possible les ingrédients présents. Par exemple, ne pas indiquer '11 vitamines et 10 minéraux' mais indiquer dans le détail, le plus possible, desquels il s'agit.

	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4	Produit 5
Vitamine A.....	..... 1 .....	..... 1 .....	..... 1 .....	..... 1 .....	..... 1 .....
Rétinol.....	..... 2 .....	..... 2 .....	..... 2 .....	..... 2 .....	..... 2 .....
Bétacarotène.....	..... 3 .....	..... 3 .....	..... 3 .....	..... 3 .....	..... 3 .....
Vitamine B1 (Thiamine).....	..... 4 .....	..... 4 .....	..... 4 .....	..... 4 .....	..... 4 .....
Vitamine B2 (Riboflavine).....	..... 5 .....	..... 5 .....	..... 5 .....	..... 5 .....	..... 5 .....



	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4	Produit 5
Vitamine PP (B3 ou Niacine).....	6	6	6	6	6
Vitamine B5 (Acide pantothénique).....	7	7	7	7	7
Vitamine B6 (Pyridoxine).....	8	8	8	8	8
Vitamine B8 (H ou Biotine).....	9	9	9	9	9
Vitamine B9 (Acide folique).....	10	10	10	10	10
Vitamine B12 (Cobalamines).....	11	11	11	11	11
Vitamine C (Acide ascorbique).....	12	12	12	12	12
Vitamine D.....	13	13	13	13	13
Vitamine E.....	14	14	14	14	14
Vitamine K.....	15	15	15	15	15
Calcium.....	16	16	16	16	16
Iode.....	17	17	17	17	17
Cuivre.....	18	18	18	18	18
Fer.....	19	19	19	19	19
Fluor.....	20	20	20	20	20
Phosphore.....	21	21	21	21	21
Magnésium.....	22	22	22	22	22
Manganèse.....	23	23	23	23	23
Sélénium.....	24	24	24	24	24
Zinc.....	25	25	25	25	25
Extraits de plantes.....	26	26	26	26	26
<b>précisez :</b> .....					
Phyto-estrogènes (extraits de soja, de sauge).....	27	27	27	27	27
Acides gras essentiels.....	28	28	28	28	28
Protéines ou Acides aminés.....	29	29	29	29	29
Autre(s).....	30	30	30	30	30
<b>précisez :</b> .....					
Ne sait pas.....	31	31	31	31	31

☞ Pour les 5 produits de ce questionnaire face à face, dès que l'emballage peut être collecté, coller une étiquette d'identification du sujet sur l'emballage et/ou la notice.

☞ Si le sujet possède d'autres emballages/notices de compléments alimentaires (qu'il a ou non consommés l'année ou la semaine passée), demandez-lui si vous pouvez les récupérer également. Par contre, ne pas coller d'étiquette d'identification du sujet dessus.

C57. Y a-t-il une ou plusieurs autres personnes dans le foyer qui consomment des compléments alimentaires ?

- Oui ..... 1
- Non ..... 2
- Ne sait pas..... 3
- Refuse de répondre..... 4

↳ **Rassurer tout de suite le sujet sur le fait que l'on ne posera pas tout le questionnaire détaillé aux autres membres de sa famille consommateurs de compléments !**

ANNEXE 6 : MANUEL D'UTILISATION DE LA BASE DE COMPOSITION DES COMPLEMENTS EN LIEN  
AVEC L'ENQUETE INCA2

MANUEL D'UTILISATION  
DE LA  
BASE DE DONNÉES  
DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES



## PRESENTATION DE LA BASE

A l'ouverture de la base de donnée, une fenêtre d'accueil s'ouvre, elle comporte 3 boutons :

- La **consultation** : vous avez accès aux données de la base sans pouvoir les modifier. Ce volet peut vous permettre de vérifier si le produit que vous voulez saisir n'existe pas déjà
- La **saisie en cours** : vous avez accès aux données de la base et vous pouvez les modifier ou les compléter.

Vous aurez recours à ce volet dans deux cas de figure :

- Un produit a changé de situation (nouvelle formulation, changement de nom, changement d'exploitant, arrêt de sa production...)
- Les informations d'un produit sont incomplètes (le niveau de recherche est en cours) et vous pouvez compléter celle-ci.

- La **nouvelle saisie** : vous êtes en possession d'un nouveau produit (après avoir vérifié s'il n'existait pas déjà dans le volet **consultation**), vous pouvez ainsi entrer les informations de celui-ci.

### Remarques préliminaires

- \* Si vous ne connaissez pas l'information demandée, laissez le champ vide
- \* Si vous savez que la quantité d'un micro ou macronutriment est nulle, tapez « 0 » dans la case correspondante
- \* Si vous n'avez pas saisi tous les champs obligatoires (indiqués par une astérisque) d'un formulaire avant de le fermer, l'enregistrement ne sera pas stocké dans la base
- \* Lors de la recherche d'un produit, d'un ingrédient ou d'un constituant qui comporte un ou plusieurs accents, prenez garde à effectuer la recherche avec et sans accent ou à utiliser la partie du mot qui n'en contient pas.
- \* Deux produits de même nom et de même marque qui ont des formes galéniques différents, des dosages différents ou des « goûts » différents (arôme citron, arôme orange), sont deux produits différents, ils ont donc chacun leur fiche-produit.

### Légende



Fermer le formulaire



Rechercher ...



Ouvrir le formulaire

## COMMENT CHERCHER UN PRODUIT EN CONSULTATION ?

Après avoir cliqué sur le bouton consultation ; vous avez accès au **formulaire d'accueil de la consultation**.

- ✿ Placez-vous dans le champ qui vous intéresse en cliquant dedans (Code Marque, Marque, Code du produit, Nom du Produit...)
- ✿ Cliquez sur l'icône « Rechercher un produit », une nouvelle fenêtre apparaît.
- ✿ Ecrivez dans « recherche » l'information à rechercher
- ✿ Dans « où », sélectionnez « n'importe où dans le champ »
- ✿ Cliquez sur « suivant » pour faire défiler **les résultats** de la recherche.

## COMMENT SAISIR UN NOUVEAU PRODUIT ?

Après avoir vérifié que le produit n'existait pas déjà grâce à l'étape précédente, vous pouvez appuyer sur le bouton **nouvelle saisie**.

Le **formulaire d'informations générales s'ouvre vide**.

Vous devez remplir ce formulaire en premier.

### Remplir le formulaire Informations générales

- ✿ Premier champs à saisir : *le code de la marque ou la marque*  
Cliquez sur la liste déroulante dans le champ du *code de la marque*, un certain nombre de marques sont référencées par un code ;
  - si la marque du nouveau produit existe, cliquez dessus et la marque s'affichera automatiquement
  - si la marque du nouveau produit n'existe pas parmi la liste déroulante, sélectionnez aucune d'entre elles et tapez la marque du produit dans le champ *marque*, un code lui sera attribué automatiquement (à la fin de la saisie de la marque et du nom du produit.
- ✿ Deuxième champ à saisir: *le nom du produit*  
Tapez le nom du produit de la façon la plus précise possible : notamment indiquez la forme galénique et les éléments arômes systématiquement ainsi que le dosage et les nutriments présents si ces informations appartiennent au nom du produit. Un code lui sera attribué automatique.  
Exemples : Sargénor à la vitamine C 500mg ,comprimé effervescent, goût orange  
Juvamine du couple, en gélule, vitamines+ginseng+gingembre

## Onglet : Informations générales :

- ✿ Cliquez dans le champ *date d'entrée*, la date du jour s'affiche par défaut
- ✿ Dans le champ *situation du produit*, choisissez *inchangé* dans la liste déroulante
- ✿ Cliquez dans le champ *date de situation*, la date du jour s'affiche par défaut (elle peut cependant être modifiée)
- ✿ Dans le champ *forme galénique*, choisissez la forme galénique du produit dans la liste déroulante. Si vous choisissez « autre », précisez de quelle forme il s'agit dans le champ suivant.
- ✿ Dans le champ *catégorie du complément alimentaire*, choisissez la catégorie correspondante dans la liste déroulante ;  
Si c'est un mélange ou « autre », précisez dans le champ suivant (exemple : huile de poisson, vitamines et minéraux)
- ✿ Dans le champ *population cible*, choisissez parmi la liste déroulante.
- ✿ Dans le champ *allégation*, tapez l'allégation ou « aucune » s'il n'y en a pas.
- ✿ Dans le champ *code barre/ AMM*,  
On peut identifier qu'un produit est un médicament grâce à la présence des mentions « N°AMM : » ou « médicament autorisé : » sur l'emballage, vous pouvez également consulter le Vidal.
  - Si le produit est un **médicament**, saisissez le code **AMM** (composé de 7 caractères. Ce code sera précédé des mentions « N°AMM : » ou « médicament autorisé : » ; vous avez également la possibilité de vérifier dans le Vidal.
  - Si le produit **n'est pas un médicament**, saisissez le **code barre**
- ✿ Dans le champ *Liste*, choisissez parmi la liste déroulante ; sachant que :
  - si le produit n'est pas un médicament : choisissez « pas med »
  - si le produit est un médicament ; quatre cas s'offrent à vous :
    - la boîte du produit présente un **rectangle vert**, ce médicament fait donc parti de la **liste I**
    - la boîte du produit présente un **rectangle rouge**, ce médicament fait donc parti de la **liste II**
    - le médicament est un **stupéfiant**, il fait parti de la **liste S**
    - le médicament ne fait parti d'**aucune liste**, sélectionnez « **med sans liste** »

Vous avez aussi la possibilité de trouver ces informations dans le dictionnaire Vidal : les médicaments sont dans les pages blanches et les compléments alimentaires sans AMM sont dans les pages orangées.

- ✿ Le champ *unité d'expression* vous permet de choisir, parmi trois possibilités, pour quelle quantité de produit vous exprimerez, par la suite, toutes les quantités d'ingrédients et de constituants. **Ce choix dépend directement de la forme galénique** du produit.

- Si le produit est sous forme d'une **unité galénique** (comme un comprimé, une capsule, une ampoule...) vous choisirez « **1 unité** » et vous exprimerez ainsi toutes les quantités d'ingrédients et de constituants pour une unité galénique.
- Si le produit est sous forme **liquide** (comme un sirop, une solution buvable...) vous choisirez « **100mL** » et vous exprimerez ainsi toutes les quantités d'ingrédients et de constituants pour 100mL de produit
- Si le produit est sous forme **solide en vrac** (comme des granules...) vous choisirez « **100mg** » et vous exprimerez ainsi les quantités d'ingrédients et de constituants pour 100mg de produit

☼ **Le champ *unité de posologie* ne doit être rempli que si le champ *unité d'expression* est 100mL ou 100mg.** Il correspond à l'unité de mesure recommandée par l'industriel pour la prise du produit (exemple : cuillère à café, cuillère à soupe, dosette, pulvérisation, bouchon...). Vous choisirez l'unité de mesure correspondante dans la liste déroulante.

☼ Le champ *mL/mg unité d'expression* correspond à la **masse** ou au **volume** :

- d'une unité galénique (quand *unité d'expression* = 1 unité)

Exemple : 1 gélule : **500mg**

- d'une unité de posologie (quand *unité d'expression* = 100mL ou 100mg)

Exemple : 1 dosette : **2mL**

ATTENTION : l'unité vous est imposée : soit mg (pour les solides), soit mL (pour les liquides).

☼ Dans le champ *posologie*, tapez la posologie recommandée

Exemple : Enfants de 30mois à 6 ans : ½ à 1 cuillère à café par jour

Enfants de 6 à 15 ans : 1 à 2 cuillères à café par jour

Adultes, Adolescents : 1 à 3 cuillères à café par jour

Pour une cure de 2 mois

Ce champ doit contenir : l'unité de posologie, la quantité et le mode de prise : en cure (durée éventuelle de la cure), usage permanent, usage ponctuel...

☼ Dans le champ *Mise en garde*, tapez les mises en garde éventuelles

☼ Dans le champ *Remarques*, tapez les remarques éventuelles

Onglet : Industriel :

☼ Les champs : *code de l'industriel* et *nom de l'industriel*

Cliquez sur la flèche dans le champ du *code l'industriel*, un certain nombre de fabricants sont référencés par un code ;

- si l'industriel du nouveau produit existe, cliquez dessus et le nom de l'industriel ainsi que ses coordonnées s'afficheront automatiquement

- si l'industriel du nouveau produit n'existe pas parmi la liste déroulante, ne sélectionnez aucun d'entre eux et tapez le nom de l'industriel du produit dans le champ *nom de l'industriel*.

☼ Les champs suivants seront remplis par votre soin si vous avez entré un nouvel industriel.



Onglet : Source d'information :

- ☼ Cochez les sources d'informations que vous avez utilisées, si vous cochez autre source, précisez de quelle source s'agit-il.  
Plusieurs sources peuvent être cochées.

-----  
Quand vous avez terminé de remplir le formulaire *Informations générales*,  
Cliquez sur le bouton ***ingrédients du produit***.  
-----

**Remplir le formulaire Ingrédients d'un produit**

Dans ce formulaire, une ligne correspond à un ingrédient du produit.

Ce formulaire comporte 7 champs :

- code du produit
- unité d'expression
- Ingrédient
- Méta-ingrédient, ce champ est rempli dans le cas où un ingrédient serait constitué de plusieurs sous-ingrédients. Le rang des sous-ingrédients d'un ingrédient est identique.

Exemple : Calcium, vitamine B8, **arôme abricot (vanilline, diacétyl, ionone)**

Code Produit	Unité d'expression	Ingrédient	Méta-ingrédient	Catégorie	Ing/Exc	rang	quantité	unité
125	1 unité	Calcium		minéraux	Ing	1	20	mg
125	1 unité	Vitamine B8		vitamine	Ing	2	5	mg
125	1 unité	<b>Vanilline</b>	<b>Arôme abricot (3µg)</b>	<b>autre</b>	Exc	1		
125	1 unité	<b>Diacétyl</b>	<b>Arôme abricot (3µg)</b>	<b>autre</b>	Exc	1		
125	1 unité	<b>Ionone</b>	<b>Arôme abricot (3µg)</b>	<b>autre</b>	Exc	1		

- Catégorie de l'ingrédient
- Ing/Exc
- le rang
- la quantité
- l'unité

- ☼ Cliquez sur le champ *ingrédient*, **le code du produit ainsi que l'unité d'expression s'affichent automatiquement, n'essayez pas de les modifier (impossible car c'est verrouillé)**

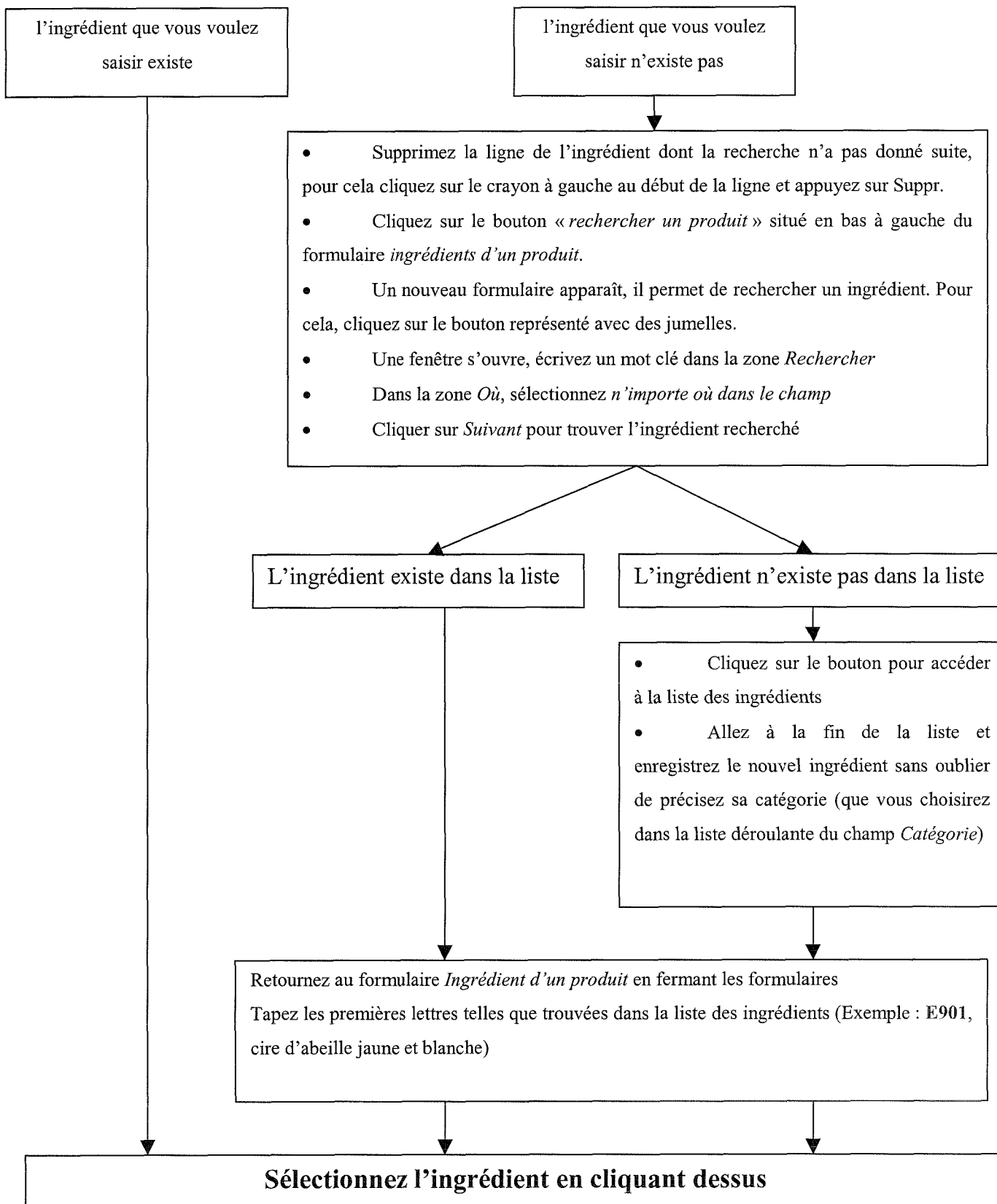
- ☼ Pour entrer un ingrédient :

Tapez le début du mot (du premier ingrédient), puis cliquez sur la flèche du champ pour faire apparaître la liste des ingrédients classés par ordre alphabétique :

- si l'ingrédient que vous voulez saisir existe, sélectionnez-le en cliquant dessus
- si l'ingrédient que vous voulez saisir n'apparaît pas quand vous tapez les premières lettres, c'est que :

- soit l'ingrédient existe déjà mais ne commence pas par les même lettre ;  
Exemple : « acide ascorbique » est en fait libellé « E300 Acide ascorbique (corresp vit C) » dans la table des ingrédients. → Rechercher l'ingrédient
- soit l'ingrédient n'existe vraiment pas et dans ce cas il vous faudra le rajouter dans la liste des ingrédients. → Ajouter l'ingrédient

Pour cela veuillez suivre la procédure suivante :



### Cas particuliers :

**Si un sous-ingrédient d'un méta-ingrédient est identique à un ingrédient du produit, il faut créer un nouvel ingrédient.**

Exemple : Ingrédients d'un produit

**vanilline**, huile d'onagre, arôme citron (ionone, huile essentielle de citron, **vanilline**)

Créer le nouvel ingrédient « vanilline ss-ing »

Code Produit	Unité d'expression	Ingrédient	Méta-ingrédient	Ing/Exc	rang	quantité	unité
128	100g	<b>vanilline</b>		Ing	1	20	mg
128	100g	Huile d'onagre		Ing	2	5	mg
128	100g	ionone	Arôme citron (1mg)	Exc	1		
128	100g	Huile essentielle de citron	Arôme citron (1mg)	Exc	1		
128	100g	<b>Vanilline ss-ing</b>	Arôme citron (1mg)	Exc	1		

✱ Dans le champ *Méta-Ingrédient*, saisissez le nom du méta-ingrédient en précisant sa quantité et l'unité si elle sont connues (se référer à l'exemple précédent).

✱ Dans le champ *Catégorie de l'ingrédient*, la catégorie s'inscrit automatiquement

✱ Dans le champ *Ing/Exc*, vous choisissez si l'ingrédient que vous venez de saisir est un ingrédient (Ing), un excipient (Exc) ou si cet ingrédient est indifférencié (Indiff) (l'industriel donne une liste sans séparer ingrédient et excipients); parmi la liste déroulante.

On entend ici par « excipient » au sens large tout ingrédient « non-actif », c'est à dire la matrice, les auxiliaires technologiques...

Si sur l'emballage, il est précisé « antioxydants », « colorants », « émulsifiants »... Classez ces ingrédients en « excipient ».

L'utilisation du « Indiff » est à limiter au maximum.

✱ Le rang : vous classerez indépendamment les ingrédients et les excipients si vous êtes dans ceux-ci sont distingués.

Exemple : Ingrédients : Gingembre, vitamine E, magnésium

Excipients : gélatine, colorants

Sinon tous les items seront classés sans distinction.

Code Produit	Unité d'expression	Ingrédient	Méta-ingrédient	Catégorie	Ing/Exc	rang	quantité	unité
126	1 unité	gingembre		plante	<b>Ing</b>	<b>1</b>	20	mg
126	1 unité	Vitamine E		vitamine	<b>Ing</b>	<b>2</b>	5	mg
126	1 unité	magnésium		minéraux	<b>Ing</b>	<b>3</b>	1,5	µg
126	1 unité	gélatine		autre	<b>Exc</b>	<b>1</b>	0,80	µg
126	1 unité	colorants		autre	<b>Exc</b>	<b>2</b>	0,70	µg

✿ Dans le champ *Quantité*, vous indiquez la quantité de l'ingrédient saisi pour l'unité d'expression du produit. Des calculs sont parfois nécessaires.

Exemple : vous connaissez la quantité de vitamine B1 pour 100g de produit par exemple 2,1mg alors que vous la voulez pour une unité (une gélule) qui fait 500mg (soit 0,5g)

$$(0,5*2,1)$$

Vous ferez le calcul suivant :  $\frac{\text{-----}}{100} = 0,0105$  mg de vitamine B1 par gélule

✿ Dans le champ *Unité*, vous choisissez dans la liste déroulante l'unité de la quantité exprimée ci-avant., telle que fournie par l'industriel (emballage, données d'industriel, Internet...). Si l'unité que vous voulez saisir n'existe pas dans la liste, ne sélectionnez aucune ligne et tapez l'unité à saisir.

✿ Vous saisirez les autres ingrédients de la même façon.

✿ Lorsque vous avez saisi tous les ingrédients, vous pouvez fermer le formulaire *Ingrédients d'un produit*.

-----  
Vous revenez automatiquement dans le formulaire *Informations générales*  
Cliquez maintenant sur le bouton ***constituants du produit***.  
-----

## **Remplir le formulaire Constituants d'un produit**

Le fonctionnement de ce formulaire est identique à celui des Ingrédients du produit sauf qu'il n'y pas de champ « Méta-ingrédient », « catégorie de l'ingrédient » et « rang ».

Vous procéderez donc de la même façon pour le remplir.

✿ Lorsque vous avez saisi tous les constituants, vous pouvez fermer le formulaire *Constituant d'un produit*.

## Quelques consignes pour remplir les formulaires Ingrédients et Constituants

### Différencier ingrédient et constituant :

Un constituant est :

- Soit un macronutriment : valeur énergétique, glucides totaux sauf fibres, fibres, protéines, lipides, cholestérol, acides gras saturés, mono-insaturés ou poly-insaturés, les omégas 3 et 6, acide aminé, stérol...

- soit un micronutriment : vitamine, minéral simple ou complexe

Il n'est en aucun cas une plante (ex : ginseng), une huile de poisson... : ce sont des ingrédients

### Cas particuliers : Ingrédient dont les constituant sont détaillés

#### Exemples

- Dans le cas où l'ingrédient à saisir est : « huile de poisson (20% DHA 10% EPA) : 10mg »

Dans le formulaire *Ingrédients d'un produit*, saisissez « huile de poisson (20% DHA 20% EPA) » et « 10 mg » comme quantité et unité

Dans le formulaire *Constituants d'un produit*, saisissez: « DHA » et « 2 mg » (=20% de 10mg) ainsi que « EPA » et « 1 mg » (=10% de 10mg).

- Dans le cas où l'ingrédient à saisir est : « acérola à 30% vitamine C : 100mg »

Dans le formulaire *Ingrédients d'un produit*, saisissez « acérola à 30% vitamine C » et « 100mg » comme quantité et unité

Dans le formulaire *Constituants d'un produit*, saisissez: « Vit C » et « 30 mg » (=30% de 100mg)

**Il faut être le plus précis possible**

-----  
Vous revenez automatiquement dans le formulaire *Informations générales*  
Cliquez maintenant sur le bouton **composition**.  
-----

## **Remplir le formulaire Composition**

Ce formulaire est une liste fermée de micro et macronutriments à remplir au maximum dans la mesure du possible. **Prenez garde à l'unité qui vous est imposée pour chaque nutriment (mg, µg...)**

**Le code du produit et l'unité d'expression s'affiche automatiquement.**

Ce formulaire est composé de 3 onglets, l'un concerne les macronutriments, le second les minéraux et oligo-éléments et le troisième les vitamines.

- ✿ Lorsque vous avez saisi la quantité (connue) de tous les macro et micronutriments, vous pouvez fermer le formulaire.

-----  
Vous revenez dans le formulaire *Informations générales*  
Cliquez maintenant sur le bouton *Niveau de recherche*.  
-----

## **Remplir le formulaire Niveau de recherche**

Ce formulaire permet d'indiquer le niveau de recherche que vous avez atteint à la fin de la saisie ainsi que les informations manquantes.

A l'ouverture du formulaire le code du produit s'inscrit automatiquement.

Parmi une liste déroulante, trois choix s'offrent à vous :

- Recherche en cours : il vous manque des informations, il faudra donc investiguer (industriel, Internet, Vidal...)
- Recherche terminée avec des données manquantes : il vous manque des informations mais vous avez déjà investigué au maximum
- Recherche terminée sans données manquante : il ne vous manque pas d'information, la recherche est terminée.

Si vous avez sélectionné « Recherche en cours » ou « Recherche terminée avec des données manquantes », alors remplissez le champ *Informations manquantes*.

Nom : Mademoiselle **TOUVIER**

Prénom : **Mathilde**

**DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ NANCY 1**

En **BIOLOGIE SANTÉ ENVIRONNEMENT**

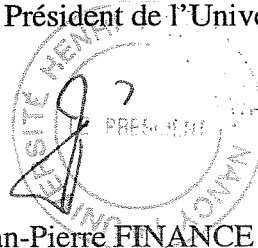
Spécialité : **ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE**



VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER N° 1186

Nancy, le 27 juin 2006

Le Président de l'Université



Jean-Pierre **FINANCE**



## **RESUME**

La consommation de compléments alimentaires vitaminiques/minéraux est importante dans les pays développés, elle a nettement augmenté en France récemment, mais il n'existait pas de données françaises sur la contribution de ces produits aux apports en micronutriments. Nous avons évalué, sur un échantillon de consommateurs réguliers de compléments, l'impact de ces produits sur les prévalences d'inadéquation en micronutriments et les proportions de sujets dépassant les limites de sécurité. La prise de compléments apportait un bénéfice nutritionnel pour plusieurs nutriments et n'était pas associée à un apport excessif dans cette étude, mais pouvait devenir potentiellement dangereuse en cas d'augmentation de la fréquence annuelle de consommation. Ce travail a conduit à mettre en place une étude de la prise de compléments sur un échantillon national représentatif. Par ailleurs, les liens entre prise de compléments et risque de pathologie chronique sont encore insuffisamment décrits dans la littérature. Après avoir identifié les facteurs socio-démographiques, alimentaires et comportementaux associés à la prise de compléments (facteurs de confusion potentiels), nous avons étudié le lien entre consommation de  $\beta$ -carotène (aliments+compléments) et risque de cancers liés au tabac. Une interaction significative a été observée entre  $\beta$ -carotène et tabac : la consommation élevée de  $\beta$ -carotène était associée à un risque accru de cancers chez les fumeuses, tandis que le risque diminuait avec la consommation croissante de  $\beta$ -carotène chez les non-fumeuses. Ces données révèlent l'importance des compléments alimentaires en santé publique, en termes de bénéfices mais aussi de danger potentiel.

**MOTS CLES** : Compléments alimentaires, Vitamines, Minéraux, Inadéquation d'apport, Limites de sécurité,  $\beta$ -carotène, Cancer, Tabac

## **TITRE EN ANGLAIS**

Vitamin and mineral dietary supplements: epidemiological surveillance; characteristics of consumers and association with cancer risk

## **ABSTRACT**

Vitamin/mineral dietary supplement use is highly prevalent in developed countries. In France, while it has rapidly increased over a recent period, there was no data about the contribution of these products to micronutrient intake. We evaluated the impact of these products on the prevalence of inadequate micronutrient intake and the proportion of subjects exceeding the upper levels, in a sample of regular supplement users. Supplements brought a nutritional benefit for several nutrients and was not associated with excessive intake in this study but could become hazardous if the annual frequency of use were to increase. This work lead us to set up a study of dietary supplement consumption in a nationally representative sample of the population.

To date, the potential associations between supplement use and risk of chronic diseases are still insufficiently reported in the literature. After identifying socio-demographic, dietary and behavioural factors associated with supplement use (potential confounding factors for etiological studies), we investigated the association between  $\beta$ -carotene consumption (dietary+supplemental) and risk of tobacco-related cancers. We observed a statistically significant interaction between beta-carotene and tobacco : high  $\beta$ -carotene intake was associated with an increased risk of cancers among ever smokers, while cancer risk decreased with increasing  $\beta$ -carotene intake among never smokers. These data emphasize the importance of dietary supplements with regard to public health, in terms of benefits but also potential risks.

**KEYWORDS** : Dietary supplements, Vitamins, Minerals, Nutrient inadequacy, Tolerable upper intake levels,  $\beta$ -carotene, Neoplasm, Tobacco

## **LABORATOIRE D'ACCUEIL**

Equipe du Dr Boutron-Ruault (2003-2004 : ISTNA-CNAM-Inserm U557, 5 rue du Vertbois, 75003 Paris / 2005-2006 : Equipe E3N-Inserm ERI20-Institut Gustave Roussy, EMT, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex)