UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS NORD

ÉQUIPE DE RECHERCHE EN ÉPIDEMIOLOGIE NUTRITIONNELLE

Année 2021 N°

École doctorale Sciences, Technologies, Santé - Galilée

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS NORD

Discipline : Épidémiologie - Santé publique

Présentée et soutenue publiquement le 8 décembre 2021 par :

Eloi CHAZELAS

Exposition aux additifs alimentaires et risque de pathologies chroniques : approche épidémiologique

Thèse dirigée par :

Madame la Docteure Mathilde TOUVIER

JURY :

Madame la Docteure Marina KVASKOFF, *Rapporteure*

Madame la Docteure Tasnime AKBARALY, *Rapporteure*

Monsieur le Professeur Serge HERCBERG, *Examinateur*

Monsieur le Professeur Xavier COUMOUL, *Examinateur*

Monsieur le Docteur Fabrice PIERRE, *Examinateur*

Madame la Docteure Mathilde TOUVIER, *Directrice de thèse*

" Ceux qui vivent [...], ce sont ceux qui marchent pensifs, épris d'un but sublime "

Extrait de Victor Hugo, Les Châtiments, 1852.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Docteur Mathilde Touvier, pour avoir cru en moi en stage comme en thèse. Pour cette confiance incroyable et cette positivité inébranlable. J'admire la manière dont ta gentillesse et ton humanisme dissimulent une ambition immense.

J'aimerais remercier le Professeur Serge Hercberg et le Docteur Pilar Galan, piliers fondateurs d'une si belle équipe, au dévouement captivant envers la santé publique française.

Je tiens aussi à adresser mes remerciements aux Docteurs Marina Kvaskoff et Tasnime Akbaraly qui me font l'honneur de rapporter cette thèse, ainsi qu'au Professeur Serge Hercberg, au Professeur Xavier Coumoul et au Docteur Fabrice Pierre pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Un grand merci au personnel administratif, informaticiens, data-managers, diététiciens et chercheurs pour votre contribution énorme aux projets de l'équipe et en particulier à Marie pour l'énorme soutien administratif, Laurent pour les petites discussions escalade ;), Vristi (pour ta joie infaillible !), Alexandre, Khaled, Areski, Younes, Fabien et Nathalie.

Merci Cédric pour tout ce travail que tu as accompli avec nous, je n'oublierai pas tous mes allers-retours vers ton bureau qui ont dû te rendre fou, et je suis sûr que l'on se recroisera par hasard à l'autre bout de Paris.

Merci Jagatjit pour ton calme infini, pour m'avoir fourni ces 30 ordinateurs quantiques bien utiles, et pour ces séances de grimpe à Pantin (et le but que j'ai pris dans le bloc noir en jeté). Un vrai plaisir de te connaître, toi, ta moustache, et ta passion pour les superhéros et Stargate.

Un profond merci aux Nutrinautes, qui, grâce à leur travail de fourmi, permettent d'accumuler une somme d'informations considérable et participent d'une très belle manière à la recherche publique.

Un grand merci à tous les "co-doctorants". Bien sûr, Pauline et Bernard pour votre plaisir partagé des vrais repas au CFA !
Pauline, je n'aurais pas pu tomber sur meilleure collègue que toi pour ces 3 ans, ces 650 pauses café (et pourquoi pas hein?), cet entraînement intensif au memory, pour avoir enrichi ma culture musicale populaire (devrais-je regretter?), et pour toutes nos interrogations métaphysiques sur notre avenir, la gestion du risque, le statut de chercheur et les plats en sauce. Je te souhaite tout le meilleur pour la suite, mais je n'ai pas de doutes. PS : merci pour toute l'aide pour ma rédaction et pour les bons plans !!
Bernard, d'abord et évidemment merci pour ton encadrement et ton aide tout au long de ma thèse, pour ces fameuses reviews de l'enfer que je n'aurais jamais pu surmonter sans toi, mais aussi pour ton sourire, ton humour, ta sincérité et ta modestie : ne change rien, c'était vraiment un plaisir de collaborer avec toi ! J'espère remettre ça !
Mention spéciale à Margaux : la puissance est en toi, aie confiance ! Et Dan pour m'avoir montré le droit chemin de la programmation (et pour douter, de tout, tout le temps). Un grand merci aux autres : Charlotte, Anouk, Joséphine, Junko, Morgane.

Merci aux amis évidemment, Camilo, Marvin, Léon (pour avoir fait ta relecture Au Global!), Yom-Yom, Thomas, Krystel, Fred, Tarik. Pour être là, pour décompresser, pour Blois, pour la Bretagne et Azéroth. Andreï pour les petites balades sympathiques.

Une pensée à la famille, heureusement que vous n'êtes pas bien loin sans quoi je ne serais rien ! Grâce à vous j'ai confiance, je peux tout faire ou presque, j'espère vous rendre fier encore longtemps et ne pas trop vous transmettre mon mauvaispoilisme ;).

Ah enfin, merci Blandine, pour tout. Pour être là, pour ton soutien, ta générosité absolue.
M'avoir fait rencontrer Mimitoss et le prestigieux Professeur Poussiphoque.
Ou pour la jungle à la maison. Pour Dana, Fox, Buffy, Michael Scott et j'en passe.
Un bon bœuf bourguignon, les pizzas, les fajitas, les sushis, les sandwichs au thon et autres Recettes.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS **5**

TABLE DES MATIÈRES **7**

VALORISATIONS SCIENTIFIQUES **11**

Articles faisant l'objet du travail de thèse *11*

Publiés 11

Soumis (en révision) 11

Autres publications *12*

Communications *13*

Orales 13

Affichées 13

LISTE DES TABLEAUX **15**

LISTE DES FIGURES **17**

TABLE DES ANNEXES **19**

ABRÉVIATIONS **21**

PRÉAMBULE **23**

INTRODUCTION **25**

1. Prévention des maladies chroniques non transmissibles : l'importance de l'alimentation *25*

2. Transformation et formulation des aliments industriels *29*

2.1. Contexte 29

2.2. La classification NOVA 29

2.3. Aliments transformés : associations avec la santé 30

2.4. Mécanismes et facteurs potentiellement impliqués 31

3. Additifs alimentaires : utilisations et exposition *34*

3.1. Définitions et règlementation 34

3.2. Évaluation des risques liés aux additifs 39

3.3. Estimation de l'exposition aux additifs 41

4. Effets potentiels des additifs alimentaires sur la santé humaine *46*

4.1. Présentation synthétique des effets potentiels sur la santé d'une sélection d'additifs 46

4.2. Focus sur les nitrites et nitrates 49

4.3. Focus sur les édulcorants 50

4.4. Focus sur les émulsifiants 54

4.5. Effets potentiels des mélanges d'additifs 55

5. Une demande sociétale *56*

OBJECTIFS **59**

1. Partie 1 : Évaluation de l'exposition aux additifs alimentaires en population générale *60*

1.1. Étude de la répartition et des co-occurences d'additifs au sein de produits alimentaires du marché Français 60

1.2. Détermination de l'exposition aux additifs alimentaires au sein de la cohorte NutriNet-Santé ...60
2. Partie 2 : Édulcorants, boissons édulcorées et sucrées et risque de pathologies chroniques ...60
2.1. Boissons édulcorées et sucrées et risque de cancers ...60
2.2. Boissons édulcorées et sucrées et risque de maladies cardiovasculaires ...60
2.3. Édulcorants et risque de cancers ...60
3. Partie 3 : Nitrites, nitrates et risque de cancer ...60
MÉTHODES ...61
1. La cohorte NutriNet-Santé ...61
1.1. Présentation générale de la cohorte NutriNet-Santé ...61
1.2. Recueil des données ...62
2. Détermination de l'exposition alimentaire aux additifs ...70
2.1. Détermination de la composition qualitative en additifs des aliments NutriNet-Santé (présence/absence) ...70
2.2. Détermination des doses d'additifs dans les aliments NutriNet-Santé (données quantitatives) ...77
2.3. Estimation des apports en additifs chez les participants à l'étude NutriNet-Santé ...79
3. Méthodes statistiques utilisées ...80
3.1. Analyses descriptives sur les (co)occurrences d'additifs et l'exposition aux mélanges ...80
3.2. Analyses étiologiques ...84
PARTIE 1 : ÉVALUATION DE L'EXPOSITION AUX ADDITIFS ALIMENTAIRES EN POPULATION GÉNÉRALE ...87
1. Étude de la répartition et des co-occurences d'additifs au sein de produits alimentaires du marché Français ...88
1.1. Contexte et but de l'étude ...88
1.2. Méthodes ...88
1.3. Résultats ...89
1.4. Discussion et comparaison avec la littérature ...94
2. Détermination de l'exposition aux additifs alimentaires au sein de la cohorte NutriNet-Santé ...97
2.1. Contexte et but de l'étude ...97
2.2. Méthodes ...97
2.3. Résultats ...98
2.4. Discussion et comparaison avec la littérature ...108
3. Conclusion ...110
PARTIE 2 : ÉDULCORANTS, BOISSONS ÉDULCORÉES ET SUCRÉES ET RISQUE DE PATHOLOGIES CHRONIQUES ...111
1. Boissons édulcorées et sucrées et risque de cancers ...112
1.1. Contexte et but de l'étude ...112
1.2. Méthodes ...113
1.3. Résultats ...114
1.4. Discussion et comparaison avec la littérature ...122
2. Boissons édulcorées et sucrées et risque de maladies cardiovasculaires ...125

2.1. Contexte et but de l'étude 125
2.2. Méthodes 125
2.3. Résultats 126
2.4. Discussion et comparaison avec la littérature 127
3. Édulcorants et risque de cancers 129
3.1. Contexte et but de l'étude 129
3.2. Méthodes 130
3.3. Résultats 132
3.4. Discussion et comparaison avec la littérature 138
4. Conclusion 140
PARTIE 3 : NITRITES, NITRATES ET RISQUE DE CANCER 141
1. Nitrites, nitrates et risque de cancer 142
1.1. Contexte et but de l'étude 142
1.2. Méthodes 142
1.3. Résultats 144
1.4. Discussion et comparaison avec la littérature 153
2. Conclusion 155
DISCUSSION 157
1. Synthèse des principaux résultats 157
1.1. Partie 1 : Évaluation de l'exposition aux additifs alimentaires en population générale 157
1.2. Partie 2 : Édulcorants, boissons édulcorées et sucrées et risque de pathologies chroniques 158
1.3. Partie 3 : Nitrites, nitrates et risque de cancer 158
2. Points de discussion méthodologique transversaux aux différentes études 160
2.1. Potentiels biais de sélection 160
2.2. Potentiels biais de classement 162
2.3. Potentiels biais de confusion et causalité inverse 164
3. Perspectives de recherche 166
3.1. Poursuivre les analyses étiologiques sur additifs et santé au sein de la cohorte NutriNet-Santé 166
3.2. Épidémiologie expérimentale et études mécanistiques 167
3.3. Réplication des résultats dans d'autres études épidémiologiques 168
3.4. Vers une vision plus globale des liens entre transformation / formulation des aliments et santé 169
4. Implications potentielles et perspectives en termes de santé publique 171
CONCLUSION 173
RÉFÉRENCES 175
ANNEXES 203
RÉSUMÉ 409
ABSTRACT 411

VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

Articles faisant l'objet du travail de thèse

Publiés ou en cours de publication

Chazelas, E., Debras, C., Srour, B., Fezeu, L., Julia, C., Hercberg, S., Deschasaux, M., Touvier, M., 2020. Sugary Drinks, Artificially-Sweetened Beverages, and Cardiovascular Disease in the NutriNet-Santé Cohort. Journal of the American College of Cardiology. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.075

Chazelas, E., Deschasaux, M., Srour, B., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Allès, B., Druesne-Pecollo, N., Galan, P., Hercberg, S., Latino-Martel, P., Esseddik, Y., Szabo, F., Slamich, P., Gigandet, S., Touvier, M., 2020. Food additives: distribution and co-occurrence in 126,000 food products of the French market. Scientific Reports. https://doi.org/10.1038/s41598-020-60948-w

Chazelas, E., Srour, B., Desmetz, E., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Deschamps, V., Druesne-Pecollo, N., Galan, P., Hercberg, S., Latino-Martel, P., Deschasaux, M., Touvier, M., 2019. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. BMJ. https://doi.org/10.1136/bmj.l2408

Chazelas, E., Touvier, M., Srour, B., 2019. Authors' reply to Benton and Young. BMJ. https://doi.org/10.1136/bmj.l5665

Chazelas, E., Druesne-Pecollo, N., Esseddik, Y., Szabo de Edelenyi, F., Agaesse, C., De Sa, A., Lutchia, R., Rebouillat, P., Srour, B., Debras, C., Wendeu-Foyet, G., Huybrecht, I., Pierre, F., Coumoul, X., Julia, C., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Galan, P., Hercberg, S., Deschasaux, M., Touvier, M., Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort. Scientific Reports.
En cours de publication.

Soumis (en révision)

Debras, C., **Chazelas, E.**, Srour, B., Druesne-Pecollo, N., Esseddik, Y., Szabo de Edelenyi, F., Agaësse, C., De Sa, A., Lutchia, R., Gigandet, S., Huybrecht, I., Julia, C., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Andreeva, V., Galan, P., Hercberg, S., Deschasaux-Tanguy, M., Touvier, M., Artificial sweeteners and cancer risk in the prospective NutriNet-Santé cohort.

Chazelas, E., Pierre, F., Druesne-Pecollo, N., Esseddik, Y., Szabo de Edelenyi, F., Agaësse, C., De Sa, A., Lutchia, R., Gigandet, S., Srour, B., Debras, C., Huybrecht, I., Julia, C., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Galan, P., Hercberg, S., Deschasaux-Tanguy, M., Touvier, M., Nitrites and nitrates from food additives and natural sources and cancer risk: results from the NutriNet-Santé cohort.

Autres publications

Beslay, M., Srour, B., Deschasaux, M., Fouché, E., Naud, N., Alquier-Bacquié, V., Guéraud, F., Andreeva, V., Péneau, S., **Chazelas, E.**, Debras, C., Hercberg, S., Latino-Martel, P., Theodorou, V., Pierre, F.H.F., Touvier, M., 2020. Anxiety is a potential effect modifier of the association between red and processed meat consumption and cancer risk: findings from the NutriNet-Santé cohort. European Journal of Nutrition. https://doi.org/10.1007/s00394-020-02381-3

Debras, C., **Chazelas, E.**, Srour, B., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Zelek, L., Agaësse, C., Druesne-Pecollo, N., Galan, P., Hercberg, S., Latino-Martel, P., Deschasaux, M., Touvier, M., 2020. Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. American Journal of Clinical Nutrition. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa246

Srour, B., Fezeu, L.K., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Andrianasolo, R.M., **Chazelas, E.**, Deschasaux, M., Hercberg, S., Galan, P., Monteiro, C.A., Julia, C., Touvier, M., 2019. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). BMJ. https://doi.org/10.1136/bmj.l1451

Srour, B., Fezeu, L.K., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Debras, C., Druesne-Pecollo, N., **Chazelas, E.**, Deschasaux, M., Hercberg, S., Galan, P., Monteiro, C.A., Julia, C., Touvier, M., 2020. Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Among Participants of the NutriNet-Santé Prospective Cohort. JAMA Intern Med. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5942

Beslay, M., Srour, B., Méjean, C., Allès, B., Fiolet, T., Debras, C., **Chazelas, E.**, Deschasaux, M., Wendeu-Foyet, M.G., Hercberg, S., Galan, P., Monteiro, C.A., Deschamps, V., Calixto Andrade, G., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Touvier, M., 2020. Ultra-processed food intake in association with BMI change and risk of overweight and obesity: A prospective analysis of the French NutriNet-Santé cohort. PLoS Med. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003256

Partula, V., Deschasaux, M., Druesne-Pecollo, N., Latino-Martel, P., Desmetz, E., **Chazelas, E.**, Kesse-Guyot, E., Julia, C., Fezeu, L.K., Galan, P., Hercberg, S., Mondot, S., Lantz, O., Quintana-Murci, L., Albert, M.L., Duffy, D., Consortium, T.M.I., Abel, L., Alcover, A., Aschard, H., Astrom, K., Bousso, P., Bruhns, P., Cumano, A., Demangel, C., Deriano, L., Di Santo, J., Dromer, F., Eberl, G., Enninga, J., Fellay, J., Gelpi, O., Gomperts-Boneca, I., Hasan, M., Hercberg, S., Lantz, O., Leclerc, C., Mouquet, H., Patin, E., Pellegrini, S., Pol, S., Rausell, A., Rogge, L., Sakuntabhai, A., Schwartz, O., Schwikowski, B., Shorte, S., Soumelis, V., Tangy, F., Tartour, E., Toubert, A., Touvier, M., Ungeheuer, M.-N., Albert, M.L., Duffy, D., Quintana-Murci, L., Srour, B., Touvier, M., 2020. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Santé cohort. Am J Clin Nutr. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa063

Communications

Orales

Chazelas, E., Deschasaux, M., Srour, B., Druesne-Pecollo, N., Hercberg, S., Esseddik, Y., Szabo, F., Slamich, P., Gigandet, S., Touvier, M. 2020, Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort. World Congress in Public Health. Rome, Italie.

Chazelas, E., Debras, C., Julia, C., Hercberg, S., Deschasaux, M., Touvier, M., 2020, Sugary drinks, artificially sweetened beverages and cardiovascular disease in NutriNet-Santé cohort. World Congress in Public Health. Rome, Italie.

Chazelas, E., Srour, B., Desmetz, E., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Deschamps, V., Druesne-Pecollo, N., Galan, P., Hercberg, S., Latino-Martel, P., Deschasaux, M., Touvier, M., 2019. Consommation de boissons sucrées et risque de cancer : résultats de la cohorte prospective NutriNet-Santé. Journée NACRe/Partenariat. Paris, France.

Chazelas, E., Srour, B., Desmetz, E., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Deschamps, V., Druesne-Pecollo, N., Galan, P., Hercberg, S., Latino-Martel, P., Deschasaux, M., Touvier, M., 2019. Sugary drink consumption and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. 12th European Public Health Conference. Marseille, France.

Affichées

Chazelas, E., Debras, C., Srour, B., Fezeu, L., Julia, C., Hercberg, S., Deschasaux, M., Touvier, M., 2020. Les deux font la paire : boissons sucrées, boissons édulcorées et risque de maladies cardiovasculaires dans la cohorte NutriNet-Santé. Journées Francophones de la Nutrition (JFN). Rennes, France.

Chazelas, E., Deschasaux, M., Srour, B., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Allès, B., Druesne-Pecollo, N., Galan, P., Hercberg, S., Latino-Martel, P., Esseddik, Y., Szabo, F., Slamich, P., Gigandet, S., Touvier, M., 2020. Distribution et co-occurrences des additifs alimentaires présents dans 140 000 produits alimentaires du marché français. Journées Francophones de la Nutrition (JFN). Nice, France.

Chazelas, E., Deschasaux, M., Srour, B., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Allès, B., Druesne-Pecollo, N., Galan, P., Hercberg, S., Latino-Martel, P., Esseddik, Y., Szabo, F., Slamich, P., Gigandet, S., Touvier, M., 2020. Distribution et co-occurrences des additifs alimentaires présents dans 140 000 produits alimentaires du marché français. Colloque "Nutrition & Cancer. Que sait-on aujourd'hui, quels enjeux pour la recherche de demain ?" Journée NACRe/Partenariat ARC. Paris, France.

Chazelas, E., Srour, B., Desmetz, E., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Deschamps, V., Druesne-Pecollo, N., Galan, P., Hercberg, S., Latino-Martel, P., Deschasaux, M., Touvier, M., 2019. Consommation de boissons sucrées et risque de cancer : résultats de la cohorte prospective NutriNet-Santé. Journées Francophones de la Nutrition (JFN). Nice, France.

Chazelas, E., Srour, B., Desmetz, E., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Deschamps, V., Zelek, L., Galan, P., Hercberg, S., Latino-Martel, P., Deschasaux, M., Touvier, M., 2019. Consumption of

sugar-containing beverages and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé prospective cohort. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, USA.

Chazelas, E., Srour, B., Desmetz, E., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Deschamps, V., Druesne-Pecollo, N., Galan, P., Hercberg, S., Latino-Martel, P., Deschasaux, M., Touvier, M., 2019. Sugary drink consumption and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. Federation of European Nutrition Societies Conference. Dublin, Irlande.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différentes catégories fonctionnelles d'additifs 37

Tableau 2 : Résumé des effets potentiellement délétères suggérés pour certains additifs alimentaires 47

Tableau 3 : Description des consommations des 90 additifs alimentaires sélectionnés, cohorte NutriNet-Santé, France 2009-2020 (N=106 489)..... 100

Tableau 4 : Moyennes des scores des composantes de NMF, par cluster de participants de la cohorte NutriNet-Santé, France 2009-2020 (N=106 489)..... 103

Tableau 5 : Caractéristiques sociodémographiques et de mode de vie des clusters de consommateurs d'additifs, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2020 (N=106 489)..... 104

Tableau 6 : Caractéristiques à l'inclusion de la population étudiée selon les quartiles de consommation de boissons sucrées, cohorte NutriNet-Santé, France 2009-2018 (N=101 257)..... 116

Tableau 7 : Associations entre la consommation de boissons sucrées et édulcorées et le risque de cancer, à partir de modèles de Fine et Gray*, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2018 (N=101 257)..... 120

Tableau 8 : Caractéristiques à l'inclusion de la population étudiée, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (N=102 046)[1] 133

Tableau 9 : Association entre les apports totaux en édulcorants, acésulfame K, aspartame et sucralose et le risque de cancer, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (N=102 046)[1] 136

Tableau 10 : Caractéristiques à l'inclusion de la population étudiée selon les catégories de consommation d'additifs nitrités, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-21 (N=101 056) 146

Tableau 11 : Associations entre les expositions aux nitrites et aux nitrates par sources et le risque de cancer au global, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (N=101 056)..... 150

Tableau 12 : Associations entre les expositions aux nitrites et aux nitrates par sources et le risque de cancer du sein, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (N=79 284)..... 151

Tableau 13 : Associations entre les expositions aux nitrites et aux nitrates par sources et le risque de cancer de la prostate, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (N=21 772) 152

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Évolution de la charge de morbidité par cause, Monde, 1990 à 2017. Source : IHME, Global Burden of Disease..... 26

Figure 2 : Évolution de la charge de morbidité due aux MNT, Monde, 1990 à 2016. Source : IHME, Global Burden of Disease 27

Figure 3 : Contribution des AUT à l'apport énergétique dans différents pays, basé sur des enquêtes nationales représentatives 30

Figure 4 : Exemple de variabilité de composition en additifs pour différents biscuits au chocolat..... 44

Figure 5 : Les édulcorants (NAS, "non-caloric artificial sweeteners") induisent une intolérance au glucose en altérant le microbiote intestinal, schéma issu de Suez et al. 2014 (212)..... 51

Figure 6 : Interface pour la complétion des enregistrements alimentaires de NutriNet-Santé : choix des aliments..... 63

Figure 7 : Outil interactif en ligne d'évaluation de l'exposition aux additifs..... 63

Figure 8 : Un développement récent au sein de NutriNet-Santé : la possibilité de scanner le code-barres des produits industriels consommés 64

Figure 9 : Interface pour la complétion des enregistrements alimentaires de NutriNet-Santé : portionnaire 65

Figure 10 : Extrait du questionnaire "Marques Produits Alimentaires" 66

Figure 11 : Détermination du pattern d'additifs majoritaire 76

Figure 12: Arbre de décision pour l'imputation des doses d'additifs alimentaires..... 79

Figure 13 : Nombre de produits alimentaires contenant chaque additif, base de données Open Food Facts (n=126 556 produits), France 2019 90

Figure 14 : Clusters d'additifs fréquemment co-occurrents, générés par clustering de variables, Open Food Facts (n=126 556 produits), France 2019..... 91

Figure 15: Réseau des additifs fréquemment co-occurrents dans les produits alimentaires généré par la méthode eLasso, base de données Open Food Facts, France 2019..... 92

Figure 16 : Réseau de corrélations partielles entre les consommations d'additifs, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2020 (N=106 489)..... 103

Figure 17 : Synthèse des apports de chaque cluster en groupes d'aliments et additifs, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2020 (N=106 489)..... 107

Figure 18 : Associations entre la consommation de boissons édulcorées, de boissons sucrées et le risque de maladies cardiovasculaires à partir de modèles de Cox multi-ajustés à risques proportionnels, cohorte NutriNet-Santé, 2009-2019 127

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Liste des couples aliments-additifs dosés 203

Annexe 2 : Article : "Food additives: distribution and co-occurrence in 126,000 food products of the French market" 216

Annexe 3 : Article : "Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort" (en cours de publication) 250

Annexe 4 : Article : "Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort" 289

Annexe 5 : Article : "Sugary Drinks, Artificially-Sweetened Beverages, and Cardiovascular Disease in the NutriNet-Santé Cohort" 326

Annexe 6 : Article : "Artificial sweeteners and cancer risk in the prospective NutriNet-Santé cohort" (en révision) 329

Annexe 7 : Article : "Nitrites and nitrates from food additives and natural sources and cancer risk: results from the NutriNet-Santé cohort" (en révision) 374

ABRÉVIATIONS

4-MEI : 4-méthylimidazole
ACP : Analyse en Composantes Principales
Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AUT : Aliments Ultra-Transformés
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BHA : hydroxyanisole butylé
BMR : dépense métabolique de base (*Basal Metabolic Rate*)
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CSP-II : *Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort*
DJA : Dose Journalière Admissible
DALYs : année de vie ajustée sur l'incapacité (*Disability Adjusted Life Years*)
DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
EAT : Étude de l'Alimentation Totale
EBIC : *Extended Bayesian Information Criterion*
EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments (*European Food Safety Authority*)
EPIC : *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*
ET : Écart Type
FAO : Organisation pour l'alimentation et l'agriculture (*Food and Agriculture Organization*)
FACET : *Flavourings, Additives and Contact Materials Exposure Task*
FAIM : *Food Additives Intake Model*
FDA : *Food and Drug Administration*
FSA : *Food Standard Agency*
FSAm-NPS : *Food Standards Agency Nutrient Profiling System (modified version)*
GBD : *Global Burden of Disease*
GNPD : *Global New Products Database*
GTIN : *Global Trade Item Number*
HPFS : *Health Professionals Follow-Up Study*
HR : *Hazard Ratio*
IC : Intervalle de Confiance
IMC : Indice de Masse Corporelle
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
IPAQ : *International Physical Activity Questionnaire*
IWHS : *Iowa Women's Health Study*
JECFA : *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*
MCV : Maladies Cardiovasculaires
MNT : Maladies Non Transmissibles
MICE : *Multiple Imputation by Chained Equations*
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
NACRe : National Alimentation Cancer Recherche (réseau)
NMF : *Nonnegative Matrix Factorization*
NHS : *Nurses' Health Study*
Oqali : Observatoire de la qualité de l'alimentation
OFF : *Open Food Facts*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PNNS : Programme National Nutrition Santé
sHR : *Subdistribution Hazard Ratio*

UE : Union Européenne
WCRF : Fonds mondial de recherche contre le cancer (*World Cancer Research Fund*)

PRÉAMBULE

La qualité de l'alimentation est reconnue comme un déterminant majeur de la santé. Des associations, bénéfiques ou délétères, entre de nombreux groupes d'aliments, nutriments et le risque de survenue de multiples pathologies chroniques ont ainsi été identifiées et font aujourd'hui consensus.

Cependant, au-delà de la dimension nutritionnelle (teneur en micro et macronutriments, énergie), les aliments que nous ingérons véhiculent de multiples composés bioactifs (additifs, contaminants, etc.) pour lesquels nos connaissances en matière d'impact sur la santé sont plus limitées. En particulier, au cours des décennies d'après-guerre, les régimes alimentaires ont évolué vers une augmentation de la consommation d'aliments dits « ultra-transformés », c'est-à-dire d'aliments soumis à de multiples processus de transformations physiques, biologiques et/ou chimiques, et/ou formulés à partir de divers additifs alimentaires et autres substances industrielles (maltodextrine, arômes, huiles hydrogénées, etc.).

Un nombre croissant d'études, dont plusieurs pionnières menées par l'Équipe de Recherche en Épidémiologie Nutritionnelle (EREN) dans la cohorte NutriNet-Santé, ont alors récemment mis en évidence des associations entre la consommation d'aliments ultra-transformés et le risque de plusieurs pathologies chroniques. Au-delà de la qualité nutritionnelle (en moyenne inférieure) de ces aliments, une des hypothèses privilégiées pour expliquer ces résultats serait leur composition en additifs alimentaires. L'usage des additifs, substances ajoutées aux aliments à des fins technologiques, est aujourd'hui très largement répandu (≈50% des produits industriels), généralement sous forme de mélanges.

La plupart des ≈330 additifs autorisés sur le marché européen sont probablement neutres pour la santé humaine à long terme et certains pourraient même être bénéfiques (ex. certains antioxydants, polyphénols, etc.), cependant, des résultats préoccupants, principalement issus d'études expérimentales animales ou cellulaires, ont récemment émergé concernant plusieurs additifs, utilisés dans un grand nombre de produits de consommation.

L'évaluation de la sécurité de tous les additifs alimentaires est effectuée par l'EFSA au niveau européen et l'OMS-FAO-JECFA dans le monde, ce qui conduit à la définition de niveaux maximums autorisés protégeant théoriquement les consommateurs contre les effets indésirables potentiels de chaque substance considérée isolément dans un produit alimentaire donné.

Toutefois, malgré l'énorme travail d'expertise collective réalisé par ces autorités, l'évaluation ne peut intégrer que les données scientifiques disponibles à ce jour qui sont uniquement (sauf dans de rares cas) issues d'études toxicologiques réalisées *in vitro* ou *in vivo*. Il est donc particulièrement nécessaire de disposer d'informations sur l'impact sur la santé humaine de la consommation régulière et cumulée d'additifs alimentaires, et sur les potentiels « effets cocktails » des mélanges d'additifs.

Dans ce contexte, l'EREN a débuté un vaste programme de recherche visant à explorer l'impact santé des procédés de transformation et de la formulation des aliments industriels, avec un accent particulier sur les additifs alimentaires. Ce programme est financé par l'European Research Council (*ERC Consolidator Grant*, 2020-2025), l'Institut National du Cancer (INCa SHSESP 2019-2023), le Ministère de la Santé (2020), et l'Idex Université de Paris (AAP Sciences participatives 2019-2021) et bénéficie du label NACRe-Partenariat. Cette thèse, effectuée au sein de l'EREN, s'est inscrite dans le cadre du démarrage de ce large programme de recherche.

Se basant principalement sur la cohorte prospective NutriNet-Santé, cette thèse se découpe en 3 parties principales : une première partie ayant pour but d'estimer l'exposition aux additifs en population générale et en particulier aux mélanges d'additifs, puis deux parties faisant un focus sur deux classes d'additifs particulièrement débattues scientifiquement à l'heure actuelle : les édulcorants (et les boissons édulcorées) en lien avec le risque de pathologies chroniques (cancers et maladies cardiovasculaires), et les nitrites, nitrates en lien avec le risque de cancers en troisième partie.

INTRODUCTION

1. Prévention des maladies chroniques non transmissibles : l'importance de l'alimentation

L'état de santé des populations peut être évalué en prenant en compte conjointement la mortalité et la morbidité. C'est ce qu'on appelle la "charge de morbidité" ("*burden of disease*"), qui peut être mesurée grâce à la notion d'"années de vie ajustées sur l'incapacité" ("*disability adjusted life years*", DALYs). Une DALY correspond donc à la perte d'une année en bonne santé, en raison d'un décès prématuré, d'une maladie ou d'un handicap. L'utilisation des DALYs comme unité de mesure permet de comparer le poids qu'ont certaines pathologies sur la mortalité et la morbidité, et ce entre différents pays, différentes populations et à travers le temps.

Le projet "*Global Burden of Disease*" (GBD) vise à estimer le nombre de DALYs dans le monde. Cette vaste série d'études, répétée tous les ans et publiée dans la revue scientifique "*The Lancet*", prend en compte des milliers de données pour appréhender la charge de morbidité au niveau mondial (1).

Lorsque l'on étudie la charge de morbidité, on peut distinguer 3 grandes catégories :

- **Les maladies transmissibles, maternelles, néonatales et nutritionnelles.** Par exemple : les maladies infectieuses, pathologies néonatales et maternelles, carences nutritionnelles, diarrhées, etc.

- **Les maladies non transmissibles (MNT).** Par exemple : les maladies cardiovasculaires (MCV), les cancers, le diabète, les troubles mentaux, les pathologies hépatiques, digestives, neurologiques, etc.

- **Les blessures et causes traumatiques**. Par exemple : les accidents de voiture, chutes, noyades, etc.

Au niveau mondial en 2020, on estimait que 63,5% de la charge de morbidité résultait des MNT, 27,1% des maladies transmissibles, maternelles, néonatales et nutritionnelles, et 10,3% des blessures (2). La Figure 1 montre que les MNT ne cessent de gagner de l'importance depuis ces dernières décennies. Si l'on s'intéresse uniquement à la mortalité, celles-ci représentaient 73,6% des décès en 2020 (3).

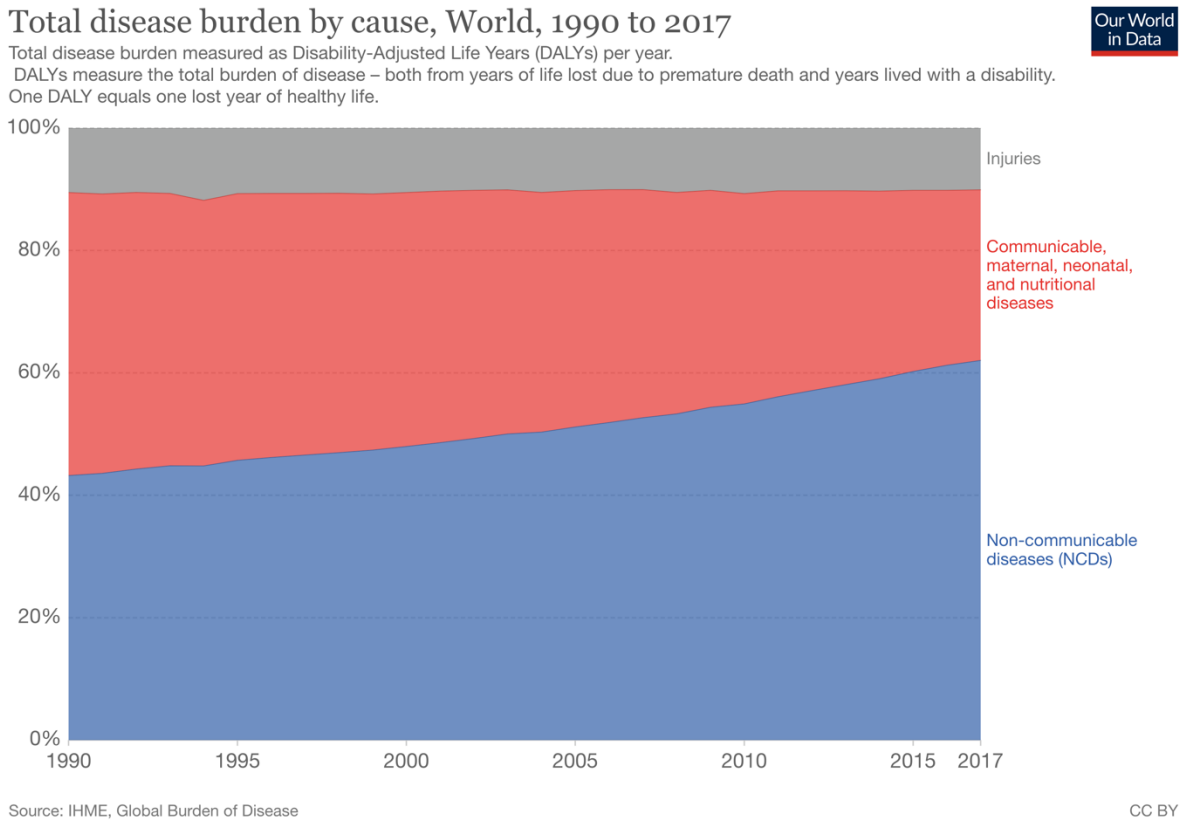


Figure 1 : Évolution de la charge de morbidité par cause, Monde, 1990 à 2017. Source : IHME, Global Burden of Disease

La Figure 2 montre l'évolution de la charge de morbidité due aux MNT dans le monde (de 1990 à 2016, en utilisant les DALYs). Nous pouvons observer que les principales MNT en 2016 étaient les MCV, les cancers, les troubles musculo-squelettiques, les troubles mentaux et de toxicomanie ainsi que le diabète et les maladies endocriniennes.

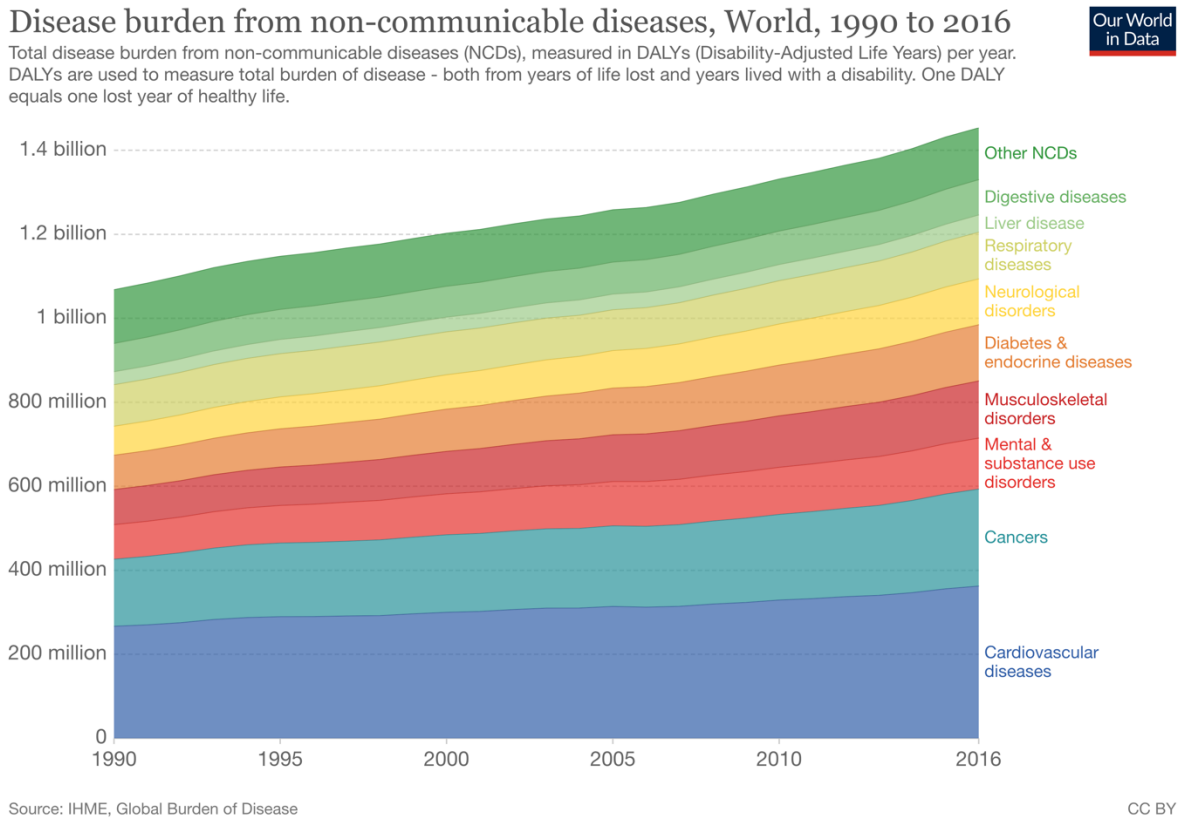


Figure 2 : Évolution de la charge de morbidité due aux MNT, Monde, 1990 à 2016. Source : IHME, Global Burden of Disease

Une grande variété de facteurs de risques a été identifiée pour les MNT, certains étant non-modifiables (l'âge, le sexe, l'ethnicité, la génétique), d'autres modifiables. Le tabagisme, la sédentarité, une alimentation déséquilibrée et la consommation d'alcool sont tous des facteurs de risques de MNT pouvant être modifiés. Intuitivement, un moyen de lutte essentiel consiste à réduire les facteurs de risque associés à ces maladies. Or, une analyse systématique se basant sur le rapport du GBD 2017 montrait que l'amélioration du régime alimentaire pourrait potentiellement prévenir un décès sur cinq dans le monde (4). Contrairement à de nombreux autres facteurs de risque, les risques alimentaires affectaient les personnes indépendamment de l'âge, du sexe et de l'évolution sociodémographique de leur lieu de résidence. Trois facteurs alimentaires (les céréales complètes, les fruits et le sodium) étaient à l'origine de plus de 50% des décès et de 66% des DALYs attribuables à l'alimentation.

Dans un grand nombre de pays, des recommandations et actions de santé publique en matière de nutrition sont donc mises en place, basées sur les facteurs nutritionnels pour lesquels les niveaux de preuve sont les plus robustes, afin de contrer la hausse des MNTs, comme par exemple en France avec le Programme National Nutrition Santé (PNNS) (5) ou la mise en place du logo Nutri-Score (6).

Ces types d'actions de santé publique reposent sur des connaissances avec un haut consensus scientifique, qui concerne à l'heure actuelle principalement les macro et micro-nutriments (comme le sodium, le sucre, les fibres alimentaires), ainsi que certains groupes d'aliments (comme les fruits et légumes, la viande rouge, les céréales complètes).

Cependant, les connaissances scientifiques sont actuellement limitées pour d'autres aspects de l'alimentation comme les effets de certains processus technologiques, les matériaux au contact des aliments, les additifs alimentaires, ou encore les pesticides et autres contaminants environnementaux. Ainsi, il est essentiel de conduire de nouvelles études, expérimentales et épidémiologiques, afin de mieux connaître les liens entre ces facteurs et le risque de développer des maladies chroniques, et d'identifier les mécanismes sous-jacents. L'objectif étant à moyen et long termes de consolider les connaissances sur les facteurs de risque et les facteurs protecteurs liés à l'alimentation, afin de renforcer l'efficacité des actions de santé publique futures pour la prévention nutritionnelle des maladies chroniques.

2. Transformation et formulation des aliments industriels

2.1. Contexte

Au cours du 20ème siècle, l'industrialisation de l'alimentation s'est fortement développée, conduisant à la commercialisation massive d'aliments fortement transformés dans de nombreux pays du monde (7). Manufacturés à des coûts plus abordables, avec un niveau sanitaire plus contrôlé et une durée de conservation plus longue, des aliments de plus en plus transformés et avec des formulations (liste d'ingrédients) de plus en plus complexes ont peu à peu gagné de l'importance sur les marchés.

2.2. La classification NOVA

De nombreuses classifications voient alors le jour dans les années 2000 afin de classer les produits selon leur degré de transformation (8–13). La NOVA, l'une des plus utilisées, a été développée en 2016 par l'équipe brésilienne du Pr. Carlos Monteiro (13). Elle classe les aliments en quatre groupes (14) :

- NOVA 1 : les aliments non transformés ou peu transformés (comme les fruits, légumes, viande, œufs, lait, poisson) ;

- NOVA 2 : les ingrédients culinaires (comme les huiles, beurre, sucre, sel) ;

- NOVA 3 : les aliments transformés, qui combinent des ingrédients de la catégorie NOVA 2 à des aliments NOVA 1. Il y a par exemple les pains, fromages, fruits secs, aliments conservés en salaison ;

- NOVA 4 : les aliments ultra-transformés (AUT), qui ont subi d'importants procédés de transformation (extrusion, prétraitement par friture, hydrolyse, chauffage à haute température, etc.) et/ou dont la formulation contient certains additifs non nécessaires à la sécurité sanitaire du produit (colorants, émulsifiants, édulcorants par exemple) ou certaines substances industrielles (comme les huiles hydrogénées, maltodextrine, protéines hydrolysées, sucre inverti). Ce sont par exemple les produits à base de viande transformée avec ajout de conservateurs comme certains cordons bleus, nuggets de volaille ou de poisson ; les bonbons et chewing-gums ; la plupart des "céréales" de petit déjeuner ou barres de céréales ; les plats préparés contenant généralement une grande variété d'additifs ; les sodas sucrés et édulcorés.

Notons que les aliments industriels peuvent appartenir au groupe NOVA 3 s'ils ne présentent aucune des caractéristiques propres au groupe 4 (comme certains plats préparés, conserves ou légumes surgelés).

Un certain nombre d'enquêtes représentatives au niveau national se sont intéressées à la consommation d'AUT, qui représentaient entre 16% (Colombie) et 58% (USA) de l'apport énergétique quotidien total (15–23) (Figure 3). En France, dans l'Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS 2006) et l'étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3 (INCA3 2017), toutes deux représentatives de la population française, la consommation d'AUT représentait 31% des apports énergétiques totaux moyens (24,25). Notons que parmi les 11 études présentées dans ce paragraphe, 8 utilisaient la classification NOVA.

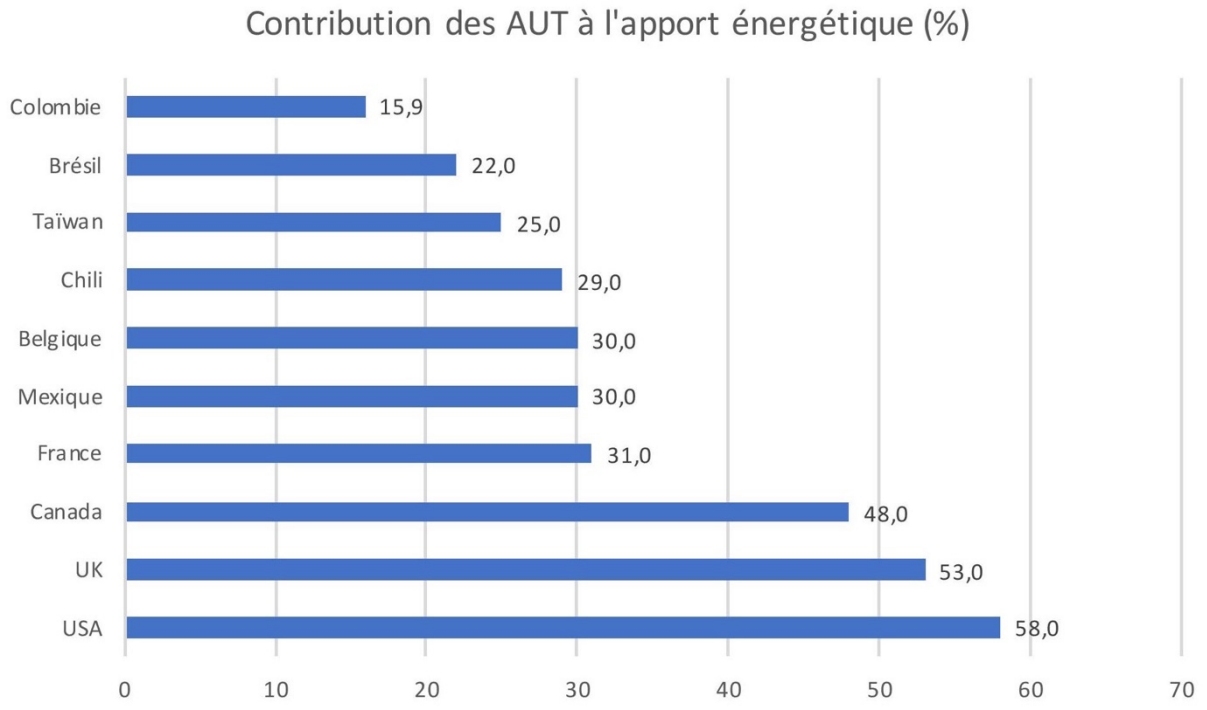


Figure 3 : Contribution des AUT à l'apport énergétique dans différents pays, basé sur des enquêtes nationales représentatives

2.3. Aliments transformés : associations avec la santé

Plusieurs études épidémiologiques à travers le monde ont alors commencé à s'intéresser aux associations entre la consommation d'AUT et le risque de pathologies chroniques. En France, une série d'études a été mise en place au sein de la cohorte NutriNet-Santé, montrant pour la première fois des associations positives avec les risques de cancers (26), MCV (27), mortalité (28), diabète de type 2 (29), surpoids/obésité (30), symptômes dépressifs (31), ainsi que la fréquence de troubles fonctionnels digestifs (32). Depuis, plusieurs études prospectives ont été

publiées très récemment dans le monde, confirmant plusieurs de ces résultats (près de 25 études prospectives publiées à ce jour). Les premières méta-analyses d'études épidémiologiques (prospectives et transversales) ont confirmé des associations entre la consommation d'AUT et un risque accru d'obésité, de troubles métaboliques et de mortalité (33–35). De plus, dans des études prospectives, les associations avec les profils lipidiques, dyslipidémies (36,37), l'hypertension (38,39), la fonction rénale (40) et la fragilité (41) ont aussi été étudiées.

Par ailleurs, si des essais contrôlés randomisés sur le long terme portant sur des effets de santé tels que les cancers, les MCV ou la mortalité ne peuvent être envisagés pour tester expérimentalement chez l'homme l'impact des AUT (pour des raisons éthiques évidentes étant donnée la suspicion d'effets néfastes), les essais à très court terme portant sur des marqueurs de santé précoces restent envisageables. Un essai randomisé contrôlé a ainsi été mis en place aux États-Unis et avait pour but de comparer un régime composé principalement de produits bruts à un régime riche en AUT pendant 2 semaines avant d'inverser les groupes. À l'issue des 2 semaines, un gain de poids et des apports énergétiques plus importants étaient observés dans le groupe exposé aux AUT (42).

2.4. Mécanismes et facteurs potentiellement impliqués

Plusieurs caractéristiques des AUT pourraient expliquer ces associations observées avec la santé.

En moyenne, ces aliments présentent une qualité nutritionnelle inférieure, avec une plus forte teneur en calories, lipides et acides gras saturés, en sucre et en sel, ainsi qu'une teneur plus faible en fibres et en vitamines (15–17,19,23,43), ces facteurs étant associés à diverses maladies chroniques. Cependant, 1) il ne s'agit que d'une moyenne : qualité nutritionnelle et transformation des aliments constituent deux dimensions différentes et complémentaires (si 79% des AUT dans la base de données d'aliments Open Food Facts (OFF, https://fr.openfoodfacts.org/) sont classés C, D ou E au Nutri-Score, les deux dimensions ne sont pas colinéaires. Ex. un soda light présente une « bonne » qualité nutritionnelle mais est ultra-transformé) et 2) toutes les études citées ci-dessus menées dans la cohorte NutriNet-Santé ont montré que les associations observées persistaient largement après prise en compte (ajustements, stratifications) de la qualité nutritionnelle (apport en énergie, macro et micronutriments clés, profils alimentaires) des produits, suggérant que d'autres paramètres des AUT entreraient en jeu dans les associations observées avec la santé.

Au-delà des aspects nutritionnels, la présence de certains additifs alimentaires est une hypothèse privilégiée pour expliquer les associations entre AUT et santé. Dans un contexte compétitif, l'industrie agro-alimentaire utilise une grande variété d'additifs « cosmétiques » pour produire des produits plus colorés, une texture plus onctueuse, une conservation maximale, etc. Des reformulations sont aussi réalisées afin d'améliorer les qualités nutritionnelles des produits, ce qui amène dans certains cas à utiliser des additifs pour compenser les changements de goût et de texture. La plupart des additifs n'a probablement pas d'impact sur la santé à long terme et certains pourraient même avoir des effets bénéfiques, comme les additifs de type antioxydants ou les polyphénols. Toutefois, des résultats préoccupants ont récemment émergé, principalement issus d'études *in vitro* ou *in vivo* pour plusieurs composés très couramment utilisés dans un grand nombre d'aliments.

Les AUT sont également susceptibles de contenir des contaminants néoformés pendant les processus de transformation qui joueraient un rôle sur la santé cardiovasculaire, métabolique et dans la cancérogenèse. On peut citer par exemple l'acrylamide, l'acroléine et les acides gras trans (44–47). L'emballage des AUT pourrait contenir des matériaux au contact des aliments comme les phtalates et les bisphénols (48–51).

Par ailleurs, la grande facilité d'accès des AUT, encouragée par un marketing intense contribuent à un environnement que l'on qualifie d'obésogène (52). Aussi, l'essai randomisé de Hall cité ci-dessus a montré que la vitesse d'ingestion des repas était significativement plus élevée dans le groupe exposé au régime ultra-transformé, sachant que la rapidité de consommation a été associée à des apports caloriques plus élevés dans une méta-analyse d'études expérimentales (53).

Enfin, au-delà de la teneur en macro- et micronutriments, une hypothèse serait que les procédés de transformation eux-mêmes pourraient aussi affecter la biodisponibilité des nutriments et leur vitesse d'absorption en modifiant les propriétés des cellules de l'aliment. On observerait alors une augmentation de nutriments acellulaires - non contenus dans les cellules - ce qui pourrait perturber leur vitesse d'absorption ainsi que la croissance du microbiote intestinal (54). C'est le cas par exemple pour les grains de blé : entiers, ils contiennent leurs nutriments dans des cellules, mais une fois moulus et raffinés, le nombre de cellules intactes diminue considérablement (54).

L'étude des associations entre AUT et santé a constitué une première pierre à l'édifice qui a mis en lumière la nécessité d'explorer plus en détail quels étaient les facteurs impliqués. Dans cette thèse, nous nous intéresserons aux additifs alimentaires, tels que définis par l'Union Européenne (UE).

3. Additifs alimentaires : utilisations et exposition

3.1. Définitions et règlementation

Nous allons ici mentionner les textes de loi Européens essentiels concernant la règlementation des additifs alimentaires. Nous verrons notamment comment ils sont définis dans l'UE, ainsi que leur procédure d'autorisation, et terminerons par présenter leurs différentes catégories.

3.1.1. Définition

Les additifs alimentaires sont des substances ajoutées aux aliments dans un but technologique précis. Contrairement à d'autres substances comme les contaminants (métaux lourds, résidus de pesticides, etc.), leur présence dans les aliments est intentionnelle et est encadrée dans l'UE par le règlement (CE) n° 1333/2008. Les additifs alimentaires y sont définis comme "*toute substance habituellement non consommée comme aliment en soi et non utilisée comme ingrédient caractéristique dans l'alimentation, possédant ou non une valeur nutritive, et dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans un but technologique, au stade de leur fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage a pour effet, ou peut raisonnablement être estimée avoir pour effet, qu'elle devient elle-même ou que ses dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires*" (55). Ce règlement dresse la liste de tous les additifs autorisés ainsi que leurs conditions d'utilisation et d'étiquetage. Il y est aussi stipulé que "*L'utilisation d'additifs alimentaires doit être sûre, doit répondre à un besoin technologique ; elle ne doit pas induire le consommateur en erreur et doit présenter un intérêt pour ce dernier"*. Le document liste les doses maximales autorisées par additif, stipulant que la quantité d'additif utilisée doit être limitée à la dose minimale nécessaire pour atteindre l'effet désiré, et doit prendre en compte de la consommation journalière admissible et des besoins des groupes spécifiques de consommateurs. Pour certains additifs, aucune dose maximale n'est fixée : ils répondent alors au principe de "*quantum satis*" et doivent être utilisés selon les "*bonnes pratiques de fabrication, en quantité n'excédant pas ce qui est nécessaire pour obtenir l'effet désiré et pour autant que le consommateur ne soit pas induit en erreur*" (55). En termes d'étiquetage, le nom et/ou le numéro E doit être obligatoirement indiqué sur la liste d'ingrédients.

Les auxiliaires technologiques, qui sont utilisés dans la transformation et la préparation des matières premières, ne sont pas concernés par cette législation. Il en est de même par exemple pour les arômes (55).

À noter que chaque additif est autorisé dans des catégories d'aliments spécifiées, en fonction des besoins technologiques de la catégorie en question.

Le règlement (UE) n° 231/2012 établit les spécifications des additifs, c'est-à-dire leur définition (formule, poids moléculaire, composition); leur description (par exemple : "poudre cristalline jaune orangé"); leur identification (permettant de vérifier la nature de l'additif, comme la spectrométrie) ainsi que leurs critères de pureté (spécifiques pour chaque additif, comme par exemple la teneur en eau) (56).

3.1.2. Procédure d'autorisation

Le règlement (CE) n° 1331/2008 fixe la procédure d'autorisation des additifs, qui est commune aux arômes et enzymes (57). La demande peut être à l'initiative de la Commission ou à la suite d'une demande introduite par un État membre ou une partie intéressée. Les demandes d'inscription de substances sont ensuite transmises à l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments ("*European Food Safety Authority*", EFSA) pour évaluation scientifique des risques, que nous détaillerons plus bas.

La règlementation européenne relative à l'alimentation biologique autorise seulement 49 additifs alimentaires, dont par exemple les nitrites de sodium et les nitrates de potassium (58).

En France, c'est la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) qui contrôle la présence des additifs dans les produits alimentaires.

3.1.3. Réévaluation des additifs alimentaires

Le règlement (CE) n° 1333/2008 fixe aussi la réévaluation par l'EFSA de tous les additifs ayant été autorisés dans l'UE avant le 20 janvier 2009 (55). Le programme de la réévaluation, décrit en détail dans le règlement (UE) n° 257/2010, a commencé par les colorants et était supposé terminer en 2020 par les édulcorants (59). Cependant, à la suite d'une demande de la Commission européenne et de la publication de nouvelles études scientifiques, la réévaluation de l'édulcorant aspartame est anticipée et finalisée en 2013 (60). À ce jour, les réévaluations de certains édulcorants sont toujours en cours, notamment celles du sucralose et de l'acésulfame potassium (acésulfame K). Enfin, ces réévaluations seront amenées à être reconduites régulièrement dans les années à venir pour prendre en compte l'évolution des connaissances scientifiques. Pour les réévaluations des additifs, l'EFSA procède à des appels de données et

examine toutes les données mises à disposition par la Commission et les États membres, nous détaillerons ce processus plus bas.

3.1.4. Différentes catégories d'additifs

On dénombre près de 330 additifs en Europe. L'annexe 1 du règlement (CE) n° 1333/2008 liste les catégories fonctionnelles d'additifs (55). À part pour les édulcorants et les colorants, un additif peut appartenir à plusieurs catégories fonctionnelles différentes et donc être utilisé pour différentes fonctions. Parmi ces catégories, on identifie des fonctions de conservation, avec par exemple les conservateurs (ex. nitrite de sodium, nitrate de potassium, benzoate de sodium) ou les antioxydants (ex. acide citrique, acide ascorbique). On relève aussi des fonctions plus "cosmétiques", c'est le cas par exemple des émulsifiants (ex. lécithines, carboxyméthylcellulose), des épaississants et gélifiants (ex. agar-agar, carraghénanes, pectine), des colorants (ex. cochenille, caramel, rocou) ou encore des édulcorants (ex. aspartame, acésulfame potassium, sucralose). Le Tableau 1 liste et décrit les différentes catégories fonctionnelles, en se basant sur la règlementation officielle.

Tableau 1 : Les différentes catégories fonctionnelles d'additifs

N°	Catégorie fonctionnelle	Description (selon le règlement (CE) n° 1333/2008)
1	Édulcorants	Les « édulcorants » sont des substances qui servent à donner une saveur sucrée aux denrées alimentaires ou qui sont utilisées dans des édulcorants de table.
2	Colorants	Les « colorants » sont des substances qui ajoutent ou redonnent de la couleur à des denrées alimentaires ; il peut s'agir de constituants naturels de denrées alimentaires ou d'autres substances naturelles qui ne sont pas normalement consommés comme aliments en soi et qui ne sont pas habituellement utilisés comme ingrédients caractéristiques dans l'alimentation. Sont des colorants au sens du présent règlement les préparations obtenues à partir de denrées alimentaires et d'autres matières de base naturelles alimentaires par extraction physique et/ou chimique conduisant à une extraction sélective des pigments par rapport aux constituants nutritifs ou aromatiques.
3	Conservateurs	Les « conservateurs » sont des substances qui prolongent la durée de conservation des denrées alimentaires en les protégeant des altérations dues aux micro-organismes et/ou qui les protègent contre la croissance de micro-organismes pathogènes.
4	Antioxydants	Les « antioxydants » sont des substances qui prolongent la durée de conservation des denrées alimentaires en les protégeant des altérations provoquées par l'oxydation, telles que le rancissement des matières grasses et les modifications de la couleur.
5	Supports	Les « supports » sont des substances utilisées pour dissoudre, diluer, disperser ou modifier physiquement de toute autre manière un additif, un arôme, une enzyme alimentaire, un nutriment et/ou d'autres substances ajoutées à un aliment à des fins nutritionnelles ou physiologiques sans modifier sa fonction (et sans avoir elles-mêmes de rôle technologique) afin de faciliter son maniement, son application ou son utilisation.
6	Acidifiants	Les « acidifiants » sont des substances qui augmentent l'acidité d'une denrée alimentaire et/ou lui donnent une saveur acidulée.
7	Correcteurs d'acidité	Les « correcteurs d'acidité » sont des substances qui modifient ou limitent l'acidité ou l'alcalinité d'une denrée alimentaire.
8	Anti-agglomérants	Les « anti-agglomérants » sont des substances qui, dans une denrée alimentaire, limitent l'agglutination des particules.
9	Antimoussants	Les « antimoussants » sont des substances qui empêchent ou limitent la formation de mousse.
10	Agents de charge	Les « agents de charge » sont des substances qui accroissent le volume d'une denrée alimentaire, sans pour autant augmenter de manière significative sa valeur énergétique.
11	Émulsifiants	Les « émulsifiants » sont des substances qui, ajoutées à une denrée alimentaire, permettent de réaliser ou de maintenir le mélange homogène de deux ou plusieurs phases non miscibles, telles que l'huile et l'eau.
12	Sels de fonte	Les « sels de fonte » sont des substances qui dispersent les protéines contenues dans le fromage, entraînant ainsi une répartition homogène des matières grasses et des autres composants.
13	Affermissants	Les « affermissants » sont des substances qui permettent de rendre ou de garder les tissus des fruits et des légumes fermes ou croquants, ou qui, en interaction avec des gélifiants, forment ou raffermissent un gel.
14	Exhausteurs de goût	Les « exhausteurs de goût » sont des substances qui renforcent le goût et/ou l'odeur d'une denrée alimentaire.
15	Agents moussants	Les « agents moussants » sont des substances qui permettent de réaliser la dispersion homogène d'une phase gazeuse dans une denrée alimentaire liquide ou solide.
16	Gélifiants	Les « gélifiants » sont des substances qui, ajoutées à une denrée alimentaire, lui confèrent de la consistance par la formation d'un gel.
17	Agents d'enrobage	Les « agents d'enrobage » (y compris les agents de glisse) sont des substances qui, appliquées à la surface d'une denrée alimentaire, lui confèrent un aspect brillant ou constituent une couche protectrice.
18	Humectants	Les « humectants » sont des substances qui empêchent le dessèchement des denrées alimentaires en compensant les effets d'une faible humidité atmosphérique ou qui favorisent la dissolution d'une poudre en milieu aqueux.

19	Amidons modifiés	Les « amidons modifiés » sont des substances obtenues au moyen d'un ou plusieurs traitements chimiques d'amidons alimentaires pouvant avoir été soumis à un traitement physique ou enzymatique, et pouvant être fluidifiés par traitement acide ou alcalin ou blanchis.
20	Gaz d'emballage	Les « gaz d'emballage » sont des gaz autres que l'air, placés dans un contenant avant, pendant ou après l'introduction d'une denrée alimentaire dans ce contenant.
21	Propulseurs	Les « propulseurs » sont des gaz autres que l'air qui ont pour effet d'expulser une denrée alimentaire d'un contenant.
22	Poudres à lever	Les « poudres à lever » sont des substances ou combinaisons de substances qui, par libération de gaz, accroissent le volume d'une pâte.
23	Séquestrants	Les « séquestrants » sont des substances qui forment des complexes chimiques avec les ions métalliques.
24	Stabilisants	Les « stabilisants » sont des substances qui, ajoutées à une denrée alimentaire, permettent de maintenir son état physico-chimique. Les stabilisants comprennent les substances qui permettent de maintenir la dispersion homogène de deux ou plusieurs substances non miscibles dans une denrée alimentaire, les substances qui stabilisent, conservent ou intensifient la couleur d'une denrée alimentaire, ainsi que les substances qui augmentent la capacité de liaison des denrées alimentaires, y compris la réticulation entre protéines permettant la liaison de morceaux d'aliments dans les aliments reconstitués.
25	Épaississants	Les « épaississants » sont des substances qui, ajoutées à une denrée alimentaire, en augmentent la viscosité.
26	Agents de traitement de la farine	Les « agents de traitement de la farine » sont des substances autres que les émulsifiants qui, ajoutées à la farine ou à la pâte, améliorent sa qualité boulangère.
27	Amplificateurs de contraste	Les « amplificateurs de contraste » sont des substances qui, appliquées sur la surface des fruits ou des légumes dont certaines parties ont fait l'objet d'une dépigmentation (par traitement au laser, par exemple), contribuent à faire ressortir ces parties du reste de la surface en leur donnant de la couleur à la suite d'une interaction avec certains composants épidermiques.

3.1.5. Offre alimentaire

Il est estimé que le marché mondial des additifs alimentaires devrait atteindre 59 milliards de dollars d'ici 2025 (61). Les États-Unis représentent la plus grande part du marché, soutenus par une industrie agro-alimentaire bien établie. En Europe, le milieu est très compétitif car il compte un grand nombre d'acteurs nationaux et multinationaux qui se disputent les parts de marché. L'innovation dans les produits est donc une approche stratégique majeure adoptée par les principaux acteurs. En 2018, le marché européen des additifs alimentaires était évalué à 12,23 milliards de dollars et celui-ci ne cesse de croître (62).

En France, l'Oqali (Observatoire de la qualité de l'alimentation) mène depuis 2008 des études pour caractériser la qualité nutritionnelle de l'offre alimentaire des produits transformés, tant en termes d'informations disponibles sur les emballages que de composition nutritionnelle des produits. Après une première étude en 2012 portant sur les ingrédients (dont certains additifs), la deuxième étude de 2019 cherchait spécifiquement à décrire les fréquences de présence des additifs dans les produits transformés, en étudiant aussi l'évolution de leur utilisation (63,64).

L'étude de 2019 a porté sur tous les secteurs de produits transformés à l'exception de la confiserie, et les additifs ont pu être détectés grâce à leur présence obligatoire sur les listes d'ingrédients. Parmi les produits étudiés, 88% contenaient au moins un additif, et 47% en contenaient plus de 3. Les additifs les plus fréquemment retrouvés étaient l'acide citrique (23% des produits), les amidons modifiés (22% des produits), les lécithines (17% des produits) puis les mono et diglycérides d'acides gras (15% des produits). Pour les 20 secteurs sur 30 parmi lesquels des données d'évolution étaient disponibles (comparaisons allant de 2008-2012 pour les états des lieux à 2010-2016 pour les suivis, variable selon les secteurs), une augmentation significative des produits sans additifs était observée entre le premier et le second suivi, ainsi qu'une diminution du nombre d'additifs différents par produit. À l'inverse, tous secteurs confondus, certains additifs avaient vu une augmentation significative de leur présence dans les aliments, à savoir les caroténoïdes, les pectines, les anthocyanes, les carbonates de sodium ainsi que deux édulcorants : les glycosides de stéviol et le sucralose.

3.2. Évaluation des risques liés aux additifs

3.2.1. Évaluation des risques par l'EFSA

Au sein de l'EFSA, c'est le groupe scientifique FAF ("Food additives and Flavourings") qui évalue et réévalue la sécurité des additifs, ses membres possédant des compétences variées (évaluation des risques chimiques, toxicologiques, toxiques, toxicocinétiques, évaluation de l'exposition et enquêtes de consommation, technologie alimentaire). Ils analysent les données disponibles, notamment les informations concernant les propriétés chimiques et biologiques, la toxicité potentielle (principalement basées sur des modèles cellulaires et animaux) et les estimations de l'exposition alimentaire humaine. Si nécessaire, ils procèdent à des appels de données. Sur la base de toutes ces données, le groupe tire des conclusions sur la sécurité de l'utilisation prévue de l'additif pour les consommateurs. Enfin, dans le cas d'une procédure d'autorisation d'un additif, si le dossier est validé, la procédure s'achève avec l'adoption par la Commission d'un règlement procédant à la mise à jour de la liste communautaire des additifs alimentaires.

Lorsqu'elle évalue (ou réévalue) la sécurité d'un additif, l'EFSA définit ou redéfinit une dose journalière admissible (DJA) lorsque suffisamment d'informations scientifiques sont disponibles. Cette DJA est définie comme la quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou dans l'eau potable qui peut être consommée quotidiennement pendant toute la durée d'une vie sans présenter de risque appréciable pour la santé dans l'état actuel des connaissances.

Elle est généralement exprimée en milligrammes par kilogramme de poids corporel et s'applique aussi aux résidus de pesticides par exemple. Elle peut s'appliquer à un additif spécifique ou à un groupe d'additifs possédant des propriétés similaires. Si les données sont insuffisantes pour définir une DJA, une marge de sécurité peut être calculée afin de déterminer si l'exposition estimée pourrait constituer un problème sanitaire potentiel.

La DJA permet de fixer des doses maximales autorisées par catégories d'aliment. Comme nous l'avons vu plus haut, lorsqu'aucune DJA n'est fixée, l'additif répond alors au principe de "*quantum satis*" et n'a donc pas de doses maximales fixées.

3.2.2. Évaluation des risques au niveau mondial

Au niveau mondial, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) coopère avec l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture ("*Food and Agriculture Organization*", FAO) afin d'évaluer les risques pour la santé humaine émanant des additifs alimentaires. C'est le groupe mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA, "*joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*") qui est chargé d'effectuer les évaluations des risques et de fournir des conseils à la FAO, à l'OMS et aux pays membres des deux organisations. Le JECFA définit aussi des DJA pour les additifs.

La Commission du Codex Alimentarius (CAC), se base sur les évaluations du JECFA pour fixer des limites maximales d'utilisation des additifs dans les produits alimentaires. Ces normes servent ensuite de référence pour l'établissement de normes nationales (ou européennes dans notre cas), ce qui permet d'harmoniser mondialement la sécurité alimentaire, indépendamment du lieu de production.

Les DJA protègent donc les consommateurs en théorie contre des risques potentiels liés à la consommation d'additifs. Toutefois, il est important de souligner que ces instances d'expertise collective réalisent un travail colossal de synthèse des connaissances scientifiques disponibles à un moment donné sur chaque additif, mais leur évaluation ne peut intégrer que les études et preuves scientifiques disponibles à ce jour. Or pour la plupart des additifs, aucune donnée n'est disponible sur les liens entre leur consommation chronique et la santé humaine à moyen et long termes. Par ailleurs, chaque additif est étudié séparément (alors qu'ils sont consommés le plus souvent en mélanges), et les instances d'évaluation ne disposent pas de suffisamment d'information pour estimer les risques liés aux possibles « effets cocktails ».

3.3. Estimation de l'exposition aux additifs

3.3.1. L'approche Européenne

Le règlement (CE) n° 1333/2008 exige que les États membres de l'Union européenne surveillent les apports des consommateurs afin de s'assurer qu'il n'y a pas de dépassements des DJA. L'approche habituelle pour l'évaluation de l'exposition aux additifs consiste à surveiller individuellement un additif donné en utilisant une approche par étapes ("*tier approach*"), telle que définie dans le rapport 2001 de la Commission européenne sur la consommation d'additifs alimentaires dans l'Union européenne (2001) (65). Le principe de cette approche est de comparer la DJA à la dose journalière de consommation maximale théorique, en procédant en 3 étapes :

NIVEAU 1 = données théoriques sur la consommation alimentaire combinées aux doses maximales autorisées pour l'additif.

NIVEAU 2 = données nationales réelles sur la consommation alimentaire combinées aux doses maximales autorisées pour l'additif.

NIVEAU 3 = données nationales réelles sur la consommation alimentaire combinées aux doses d'utilisation réelles de l'additif.

Cette approche utilise donc des données brutes au début, puis des données plus fines (et donc plus couteuses et plus rares) aux niveaux supérieurs. Le premier niveau utilise la méthode du "budget" (66), basée sur des données théoriques de consommation alimentaire et sur le niveau maximal autorisé d'additifs et concerne tous les additifs ayant une DJA. Le deuxième niveau est basé sur des données de consommation réelles et sur le niveau maximal autorisé d'additifs et ne concerne que les additifs qui dépassaient la DJA lors de l'évaluation au Niveau 1. Enfin, le troisième niveau combine les données réelles de consommation alimentaire individuelle et les données qualitatives et quantitatives d'additifs signalées par l'industrie alimentaire, uniquement pour les additifs qui dépassaient la DJA au Niveau 2. On s'assure ainsi de réaliser une estimation d'exposition de plus en plus fine pour les additifs pour lesquels un plus grand risque de surexposition est soupçonné.

3.3.2. Simulations réalisées par l'EFSA

Dans le cadre des (ré)évaluations des additifs, l'EFSA procède à des simulations de l'exposition de la population en se basant notamment sur le modèle FAIM ("*Food Additives Intake Model*") (67), spécifiquement mis au point par l'EFSA pour permettre de calculer les estimations de l'exposition à un additif. Ces simulations estiment l'exposition alimentaire habituelle aux additifs au niveau populationnel en fusionnant les données nationales sur les apports alimentaires avec des distributions théoriques des doses d'additifs pour des catégories d'aliments génériques (par exemple, les "biscuits"). Les bases de données utilisées ne font pas de distinction des marques/références commerciales précisément consommées (comme la base de données centralisée par l'EFSA sur la consommation alimentaire européenne (68), qui réunit les données issues des différentes études nationales représentatives transmises par les états membres). Plusieurs de ces estimations suggèrent que, pour certains additifs, les apports habituels peuvent dépasser la DJA dans tous les sous-groupes de la population ou dans certains d'entre eux (par exemple pour l'acide glutamique et les glutamates (69)).

Ces simulations sont bien adaptées à des fins de surveillance mais ne peuvent pas être utilisées pour la recherche étiologique qui nécessite des informations au niveau individuel sur l'exposition aux additifs mais aussi concernant l'incidence de pathologies chroniques, tout en utilisant de grands échantillons suivis pendant une période de temps suffisamment longue. En particulier dans ces modèles, on ne sait pas si un individu donné consomme un aliment qui contient effectivement l'additif en question. Par exemple, une exposition moyenne à un additif lui est « attribuée » pour sa consommation de biscuits, mais selon les marques / références commerciales de biscuits consommés, la présence ou absence de tel ou tel additif varie du tout au tout. Cette information n'est pas prise en compte dans le cadre de ces estimations d'exposition basées sur des approches au niveau de la distribution dans la population, à des fins de surveillance.

3.3.3. Mesures de l'exposition au niveau Européen

Le projet Européen FACET ("*Flavourings, Additives and Contact Materials Exposure Task*"), piloté par le professeur Mike Gibney, s'est déroulé entre 2008 et 2012 et avait pour principal objectif de rassembler des données sur la consommation alimentaire et les compositions de produits (pour les arômes, les additifs et les matériaux de contact). Ce projet a cherché à améliorer l'évaluation de l'exposition aux niveaux 2 et 3 décrits plus haut, pour 31 additifs et dans 8 pays Européens, en introduisant des paramètres supplémentaires dans les calculs de

l'exposition, comme par exemple des données d'occurrences (qualitatives) et de teneurs (quantitatives) en additifs. Finalement, comme les données quantitatives n'étaient pas disponibles pour les 31 additifs, l'exposition n'a pu être évaluée de manière relativement précise que pour 13 additifs et à travers 3 pays Européens (l'Irlande, l'Italie et la France) ainsi que l'Angleterre (70). Les méthodes de recueil étaient variables selon les pays mais consistaient généralement en des enregistrements alimentaires de 3 à 7 jours, avec un niveau de détail allant jusqu'à 450 items alimentaires. Les doses d'additifs utilisées étaient des doses d'usages fournies par les industriels, et des simulations probabilistes ont été effectuées pour déterminer une fourchette de concentrations possibles pour chaque aliment. Cependant les marques des produits alimentaires n'ont pas été prises en compte, ce qui est un point important puisque d'une part, la présence/absence des additifs varie selon la marque des produits, mais aussi leur dose. Les résultats de ces évaluations ont montré que pour certains additifs, des dépassements des DJA étaient observés dans certains pays, chez les enfants, à savoir pour les sulfites (pour le Royaume-Uni et l'Irlande), les polysorbates (E432–436, pour le Royaume-Uni, l'Irlande et l'Italie), les stéaroyl-lactylates (E481, E482, pour le Royaume-Uni et l'Italie), et surtout le monolaurate et le monooléate de sorbitane (E493, E494, pour tous les pays) (70).

En Europe, plusieurs autres études d'exposition à certains additifs ont été menées, par exemple en Allemagne (71,72), Autriche (73), Belgique (74–78), Danemark (79,80), Finlande (81,82), France (83–87), Irlande (88), Italie (89,90). Ces études ont un niveau de détail relativement précis et correspondent donc aux niveaux 2 et 3 définis plus haut. Certaines d'entre-elles ont porté par exemple sur les benzoates (70,80,91) , les édulcorants (78,88,90), les nitrates et nitrites (70,74,79,82–85) ou les sulfites (70,73,76,83,84,89). Dans le reste du monde, plusieurs estimation d'exposition ont également été menées concernant une variété d'additifs (92–111).

3.3.4. Exemples français

En France en 2008, une première étude de Bemrah *et al*. a évalué 13 additifs en se basant sur l'enquête INCA1, qui utilise des enregistrements alimentaires de 7 jours (84). Dans cette étude de niveau 3, deux hypothèses de modélisation étaient testées : 1) pour un aliment, la dose d'additif moyenne correspondait à la moyenne des doses recueillies pour cet additif, incluant les valeurs nulles, ce qui suppose que les consommateurs peuvent consommer au hasard des aliments qui contiennent ou non des additifs ; 2) les valeurs nulles étaient exclues, ce qui suppose que les consommateurs consomment toujours des aliments contenant des additifs. Dans l'ensemble, cette étude a conclu à un risque de dépassement de la DJA faible pour la majorité

des additifs étudiés, sauf pour les nitrites, les sulfites et l'annatto, dont les DJA étaient dépassées par les enfants et/ou les adultes, dans une et/ou l'autre des hypothèses de modélisation.

En 2012, une seconde étude de Bemrah *et al.*, se basant cette fois sur l'enquête INCA2 (recueils alimentaires de 7 jours), se voulait encore plus précise, utilisant l'approche d'alimentation totale ("Étude de l'Alimentation Totale 2", EAT 2) : l'idée est de réaliser des dosages des aliments "tels que consommés" par la population (83). Les additifs étaient ceux pour lesquels la première étude avait montré des dépassements potentiels des DJA : l'annatto, les sulfites, les nitrites ainsi que l'acide tartrique qui n'avait pas pu être étudié dans la première étude faute de doses disponibles. Au total, 524 produits ont été dosés, en priorisant les plus gros contributeurs potentiels. Les conclusions de cette étude ne montrent pas de dépassement des DJA pour les additifs étudiés, sauf pour les sulfites, dépassés par 3% de la population, en raison des apports en boissons alcoolisées (en particulier en vin).

En conclusion, les différentes études d'exposition présentées dans cette partie sont essentielles pour surveiller des dépassements potentiels des DJA. En fonctionnant par niveaux, elles s'assurent de développer le plus de moyens là où le risque de dépassement est le plus important, et proposent donc des évaluations relativement précises pour certains additifs, au niveau populationnel. Cependant, même si certaines ont utilisé des rappels ou des enregistrements de 24 heures permettant un plus grand degré de précision concernant les types d'aliments consommés, la majorité de ces études n'ont pas collecté ou utilisé la marque des produits, alors que la teneur en additifs varie considérablement d'une marque à l'autre pour un même type de produit. Ainsi, comme le montre la Figure 4, même si l'on arrive à accumuler des données de doses à un degré très fin (exemple "biscuit au chocolat"), la variété d'additifs qui existe selon les marques reste très importante.

Figure 4 : Exemple de variabilité de composition en additifs pour différents biscuits au chocolat

Comme nous l'avons vu, des hypothèses peuvent être faites pour pallier à ce manque d'information, par exemple en moyennant toutes les doses disponibles sans prendre en compte les valeurs nulles. Dans un contexte de surveillance, on cherche ainsi à voir s'il y a un risque de surexposition dans ce type de scénario pessimiste, et si c'est le cas, on essaye d'améliorer le niveau de précision des estimations. Cependant, dans un contexte de recherche étiologique, le meilleur niveau de précision possible est souhaité dès le départ, et donc la prise en compte de la variété des occurrences et des doses d'additifs selon les marques sera essentielle au niveau individuel, bien que complexe à réaliser.

De plus, la teneur en additifs alimentaires varie dans le temps en raison des reformulations des produits par les fabricants. Ainsi, toujours dans un souci de précision, avoir des données de composition qui soient variables au cours du temps et qui puissent correspondre aux dates auxquelles les aliments ont réellement été consommés constitue aussi un point essentiel.

Par ailleurs, la plupart des études d'exposition porte sur les additifs pour lesquels une DJA a été fixée, limitant le nombre de composés étudiés. Or pour de nombreux additifs, une DJA n’a pas pu être fixée faute de données scientifiques actuelles, sans que cela signifie pour autant une absence totale de risque. Il est important, pour ces additifs également, de mesurer leur exposition et leurs associations potentielles avec des pathologies chroniques.

4. Effets potentiels des additifs alimentaires sur la santé humaine

Pour certains additifs, des études expérimentales *in vitro, in vivo*, et, dans de rares cas, des études chez l'homme, ont suggéré des effets néfastes potentiels. Dans le cadre de cette thèse, nous avons effectué une recherche bibliographique approfondie en croisant plusieurs sources, notamment les évaluations de l'EFSA (112), du JECFA/Codex Alimentarius (113,114), de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (115) et de la FDA ("*Food and Drug Administration*") (116) ; les listes de cancérogènes de l'OMS et du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (117), la liste des perturbateurs endocriniens potentiels de l'UE (118), les rapports d'autorités nationales telles que l'Oqali (63) et l'Autorité finlandaise de sécurité sanitaire des aliments (119), ainsi que des entretiens avec les experts et les coordinateurs scientifiques du groupe d'experts sur les additifs de l'EFSA. Nous avons ensuite réalisé des recherches approfondies dans la base PubMed. Nous avons ainsi compilé pour chaque additif des informations sur les effets bénéfiques ou néfastes suspectés, les mécanismes, les principales sources d'exposition, et nous avons identifié les additifs pour lesquels la DJA avait été récemment abaissée, et les additifs pour lesquels les simulations d'exposition indiquaient un potentiel risque de dépassement de la DJA.

Dans un souci de concision, nous ne pourrons détailler ici toutes les études identifiées et tous les additifs concernés. Sont présentés de manière synthétique ci-dessous les additifs pour lesquels nous avons identifié le plus d'études, tout en étant suffisamment présents sur le marché alimentaire français pour pouvoir représenter un potentiel risque en termes de santé publique. Nous réalisons ensuite un focus sur trois classes d'additifs particulièrement débattues actuellement : les nitrites / nitrates et les édulcorants (qui font l'objet d'analyses étiologiques dans le cadre de cette thèse) ainsi que les émulsifiants (qui correspondent à une large gamme d'additifs étant de plus en plus étudiés en raison de leur impact potentiel sur le microbiote intestinal et qui constitueront une des perspectives immédiates de ce travail de thèse).

4.1. Présentation synthétique des effets potentiels sur la santé d'une sélection d'additifs

Le Tableau 2 vise à synthétiser les effets potentiellement délétères suggérés pour une sélection d'additifs.

Tableau 2 : Résumé des effets potentiellement délétères suggérés pour certains additifs alimentaires

Additif (nombre de produits*)	**Effets potentiellement délétères**
E150d Caramel au sulfite d'ammonium (1 618 produits)	Effet suggéré sur la génotoxicité (*in vitro, in vivo*) (120) ; pourrait contenir du 4-méthylimidazole (4-MEI) défini comme potentiellement cancérigène pour l'homme par le CIRC (121–123) ; interférence potentielle avec le système lymphatique et immunitaire (*in vivo*) (124,125) ; hyperinsulinémie, hypoglycémie et dyshoméostasie du glucose induites par le 4-MEI (*in vivo*) (126).
E171 Dioxyde de titane (1 207 produits)	Réévaluation EFSA 2021 : ne peut plus être considéré comme sûr en tant qu'additif alimentaire (127) ; hépatotoxicité, dommages cellulaires, génotoxicité *(in vivo*, *in vitro*) (128–132) ; perturbation de l'homéostasie immunitaire intestinale et systémique (*in vivo*) (128) ; neurotoxicité, neuroinflammation (*in vivo*, *in vitro*) (133,134) ; impact suggéré sur le microbiote intestinal (*in vitro*) (135,136) ; nanoparticules détectées dans le foie et la rate (*post-mortem* humain) (137) ; absorption après ingestion (humains) (138) ; effet suggéré sur l'inflammation, maladie de Crohn (humains) (139–143) ; effets cardiovasculaires suggérés (*in vivo*, *ex vivo*) (144,145) ; perturbation potentielle du développement embryonnaire (*in vivo*) (146).
E222-E224 Sulfites (4 255 produits)	Altération observée du microbiote intestinal et/ou buccal à des concentrations proches de celles trouvées dans les aliments (*in vitro*) (147) ; neurotoxicité (*in vivo*) (148–150) ; génotoxicité (*in vitro*) (151).
E249-E252 Nitrites/Nitrates (15 887 produits)	Nitrites/nitrates provenant de la charcuterie associés à mortalité toutes causes confondues (cohorte prospective) (152) ; ingestion de nitrites/nitrates dans des conditions qui entraînent une formation endogène de composés nitrosés classée comme probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A) par le CIRC (153) ; nitrates associés au risque de cancer colorectal (154) et ovarien (155) (méta-analyses de cohortes prospectives) ; nitrites associés à un risque de cancer gastrique (méta-analyses de cohortes prospectives) (156,157); nitrites provenant de la charcuterie associés au risque de cancer du sein post-ménopausique (158) ; nitrites/nitrates provenant de la viande associés au risque de cancer de la prostate (159) et du pancréas (160) (cohortes prospectives).
E320 BHA (384 produits)	Effets suggérés sur la carcinogenèse du sein (*in vivo*) (161) ; dommages oxydatifs à l'ADN, clastogènes (*in vivo*, *in vitro*) (162–164) ; perturbation endocrinienne (*in vitro*) (165).
E321 BHT (444 produits)	Effets suggérés sur la carcinogénèse hépatique, augmentation du poids du foie (*in vivo*) (164,166) ; toxicité rénale (*in vivo*) (167,168) ; dommages à l'ADN suggérés (*in vitro*) (162).
E322 Lécithines (25 962 produits)	Favoriseraient l'inflammation intestinale via des perturbations du microbiote intestinal (*ex vivo*) (169); rôle potentiel dans athérosclérose et infarctus du myocarde via production de triméthylamine-N-oxyde (études expérimentales chez l'homme) (170).
E407 Carraghénanes (9 380 produits)	Effets suggérés sur l'hyperglycémie à jeun, intolérance au glucose et hyperlipidémie exacerbées, sans effet sur le poids (171–173) ; cancérogenèse (174) ; promotion potentielle de tumeurs, génotoxicité, effets néfastes sur le développement et la reproduction (175) (tous *in vivo*) ; favoriserait l'inflammation intestinale par des perturbations du microbiote intestinal (*ex vivo, in vitro*) (169,176).
E450-E452 Di-tri-poly phosphates (17 572 produits)	Effets vasculaires suggérés (études expérimentales chez l'homme) (177–179) ; perturbation du métabolisme calcique via l'augmentation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (180–182).

E466 Carboxyméthylcellulose (1 778 produits)	Modifications de la composition du microbiote ayant un rôle potentiel dans l'inflammation intestinale et le syndrome métabolique (*in vivo*, *ex vivo*) (54,169,183–186) ; pro-inflammation (*in vivo*, *ex vivo*) (186–189) ; promotion du développement tumoral suggérée (*in vivo*) (190).
E621 Glutamate monosodique (4 033 produits)	Associé à un risque de surpoids, potentiel endommagement de la régulation hypothalamique de l'appétit (cohorte prospective, étude transversale, *in vivo*, *in vitro*) (93,191–193); cytotoxicité, génotoxicité, stress oxydatif potentiels (*in vivo*, *in vitro*) (194–198) ; perturbation endocrinienne (*in vitro*) (194) ; associé à des comportements de type anxiogène et dépressif (*in vivo*) (199).
E950 Acésulfame K (2 569 produits), E951 Aspartame (1 367 produits), E955 Sucralose (2 700 produits)	Aspartame / sucralose / acesulfame K : effets cancérogènes, génotoxiques suggérés (*in vivo*) (200–209). Aspartame : toxicité potentielle pour le développement (60). Édulcorants : associés à une augmentation de l'IMC (Indice de Masse Corporelle), du poids corporel, du diabète de type 2 et du risque de maladies cardiométaboliques (revue systématique d'études prospectives) (210), bien que débattu (211) ; altérations du microbiote associées à l'obésité et à l'intolérance au glucose (*in vivo*) (212–215). Boissons édulcorées : associées à mortalité globale et cardiovasculaire (216), syndrome métabolique (217), diabète de type 2 (218,219), obésité (220), hypertension (221) (méta-analyses des études de cohorte prospectives); associations avec certaines localisations cancéreuses (222–224) (cohortes prospectives).
[*] *Estimation du nombre actuel de produits alimentaires/boissons sur le marché français, contenant cet additif, base de données Open Food Facts* (225).	

Par ailleurs, certains additifs pourraient aussi avoir des effets bénéfiques pour la santé. Par exemple, dans un essai randomisé et contrôlé chez l'homme, le colorant bixine réduisait les réponses inflammatoires et de stress oxydant qui suivaient des repas riches en calories (226). L'acide ascorbique pourrait lui contribuer, en tant qu'additif alimentaire, à l'apport total en acide ascorbique (vitamine C), comme le suggère l'évaluation de l'exposition réalisée par l'EFSA (227). De même, certains additifs alimentaires tels que les extraits de romarin pourraient présenter un intérêt pour la santé car certains de leurs composants sont des acides phénoliques. L'alginate de sodium a été suggéré pour améliorer la stéatose hépatique, la résistance à l'insuline, l'inflammation chronique et le stress oxydatif, empêchant le développement de la tumorigenèse hépatique chez des souris obèses et diabétiques (228). Les amidons modifiés, en particulier le phosphate de diamidon et le phosphate de diamidon hydroxypropyle, ont montré des effets bénéfiques potentiels sur la glycémie postprandiale et la réponse insulinique dans des essais sur l'homme (229,230). Finalement, des bénéfices cardiovasculaires potentiels sont aussi suggérés pour les nitrates, qui, convertis en monoxyde d'azote, induiraient une vasodilatation et diminueraient ainsi la pression sanguine (231–233).

4.2. Focus sur les nitrites et nitrates

Les nitrites et nitrates sont naturellement présents dans l'eau et le sol et sont couramment ingérés à partir de l'eau potable et de diverses sources alimentaires (234). Ils sont également fréquemment utilisés comme additifs (principalement sous forme de nitrite de sodium et de nitrate de potassium, mais aussi en tant que nitrite de potassium et nitrate de sodium) pour augmenter la durée de conservation et éviter la croissance bactérienne, ce qui donne notamment une coloration rosée au jambon et à d'autres viandes transformées (234). Leur utilisation comme additifs alimentaires est massive : par exemple, plus de 15 000 produits industriels contiennent des nitrites ou des nitrates ajoutés sur le marché alimentaire français actuel (225).

Dans la cohorte américaine "*NIH-AARP Diet and Health Study*", les nitrites/nitrates provenant de la charcuterie ont été associés à la mortalité toutes causes confondues (152). De plus, l'état actuel des connaissances a conduit le CIRC à classer la consommation de charcuterie comme "cancérogène pour l'homme" (groupe 1) (153), conformément aux conclusions du Fond mondial de recherche contre le cancer ("*World Cancer Research Fund*", WCRF) (235).

Au-delà de certaines hypothèses mécanistiques impliquant notamment le fer héminique, les propriétés cancérigènes des composés nitrosés provenant des additifs nitrités de la charcuterie sont des candidats sérieux pour expliquer ces associations. En effet, plusieurs études expérimentales ont mis en évidence la transformation, par le microbiote oral, d'une partie des nitrates ingérés en nitrites, qui forment des composés nitrosés dans le tube digestif. Ces composés nitrosés sont considérés comme des cancérogènes potentiels pour l'homme et avérés chez certaines espèces animales (236–238). L'ingestion de nitrates ou de nitrites dans des conditions qui entraînent une formation endogène de composés nitrosés est d'ailleurs classée comme probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A) par le CIRC (153). Par ailleurs, plusieurs études ont montré que les composés nitrosés augmentaient le risque de résistance à l'insuline et de maladie coronarienne (233).

Les données épidémiologiques chez l'homme montrant des associations entre additifs nitrés et risque de cancer sont encore limitées (239). Deux méta-analyses ont récemment mis en évidence des associations positives entre les nitrates et les risques de cancer colorectal (154) et ovarien (155). La consommation de nitrites était associée à un risque plus élevé de cancer gastrique dans deux méta-analyses (156,157). En ce qui concerne les autres localisations, le nombre d'études est faible, en particulier pour le cancer du sein et de la prostate. À notre

connaissance, seules deux études ont été menées pour le cancer du sein : une association positive significative a été mise en évidence entre les nitrites provenant de la charcuterie et le risque de cancer du sein post-ménopausique dans l'étude NIH-AARP (158), et aucune association n'a été observée avec les nitrates provenant de l'alimentation globale dans l'étude IWHS ("*Iowa Women's Health Study*") (240). Une seule étude a été publiée pour le cancer de la prostate, mettant en évidence des associations positives significatives avec les apports en nitrites et en nitrates provenant de la viande (159). En outre, la plupart de ces études n'étaient pas en mesure de distinguer les nitrites/nitrates naturellement présents dans les aliments de ceux présents en tant qu'additifs alimentaires, alors que des effets différents ont été suggérés en fonction de la source (241). En effet, les antioxydants - inhibiteurs naturels de la formation de composés nitrosés (242) - sont naturellement présents dans les mêmes sources que les nitrites et nitrates naturels (principalement les fruits et légumes) et pourraient réduire le potentiel cancérigène des nitrites et nitrates de ces sources naturelles. De plus, *a fortiori*, aucune de ces études n'a fourni de détails spécifiques sur chaque type d'additifs alimentaires nitrités.

4.3. Focus sur les édulcorants

Les édulcorants, qui permettent d'apporter un goût sucré avec un coût calorique moindre, pourraient être envisagés comme remède aux pathologies telles que l'obésité et le diabète. Pourtant, de nombreuses études expérimentales suggèrent qu'en activant certains récepteurs du goût sucré chez l'homme, cela déclencherait la sécrétion d'incrétines et d'insuline, entrainant une hyperinsulinémie et au long terme une potentielle résistance à l'insuline (243). Une autre hypothèse, plus comportementale, suggère que, chez les consommateurs réguliers d'édulcorants, comme le goût sucré n'est plus forcément associé à un apport énergétique, la régulation énergétique serait moins efficace et les apports caloriques seraient accrus lors de la consommation d'aliments sucrés normaux (et riches en calories) (244,245). Enfin, des études animales ont aussi montré que certains édulcorants pouvaient impacter le microbiote intestinal, entraînant des troubles de la tolérance au glucose et de l'obésité (212–215) (Figure 5). À l'heure actuelle, d'avantage d'études sont nécessaires pour étudier les effets physiologiques impliqués.

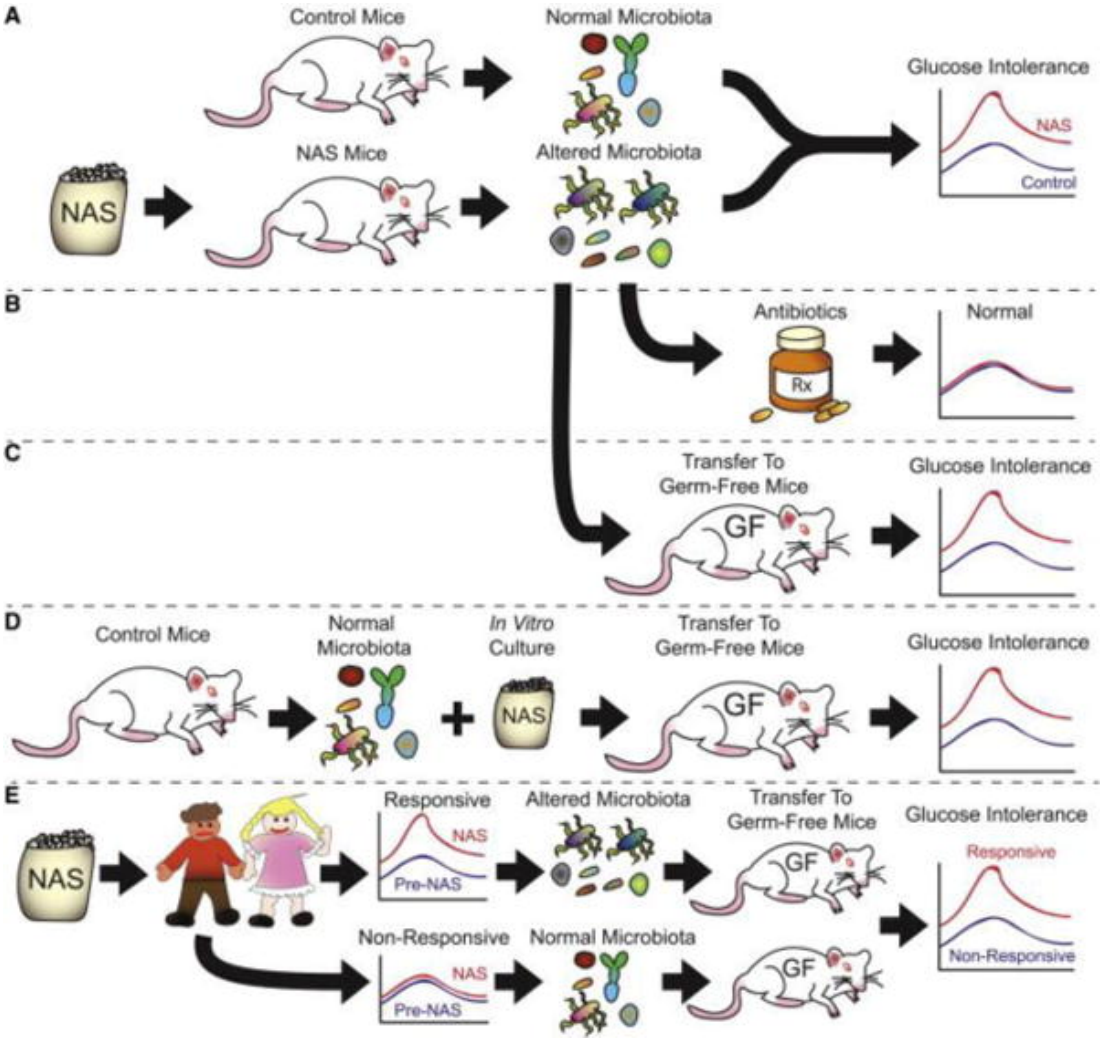


*Figure 5 : Les édulcorants (NAS, "*non-caloric artificial sweeteners*") induisent une intolérance au glucose en altérant le microbiote intestinal, schéma issu de Suez et al. 2014 (212)*

Certaines études ont mis en lumière des associations entre édulcorants et risques de cancer. Les expertises précédentes se sont accordées sur le fait que des études supplémentaires, notamment des données humaines, étaient nécessaires (246–248). Le cas le plus important est celui de l'aspartame : Soffritti *et al*., de l'institut italien Ramazzini, annonçaient en 2014 qu'une réévaluation de la position actuelle des agences internationales de réglementation devait être considérée comme une question urgente de santé publique. En effet, des résultats antérieurs et récents sur des modèles animaux (200,204–206), des études *in vitro* (202,203,249–251) et dans une moindre mesure sur des données humaines (223,224), fournissaient selon eux des preuves cohérentes du potentiel cancérigène de l'aspartame. À noter que les études sur l'aspartame de cet institut ont suscité une intense controverse centrée sur l'exactitude des diagnostics de tumeurs établis. Les critiques ont affirmé que les lésions pulmonaires observées chez les animaux exposés à l'aspartame étaient des lésions inflammatoires causées par une infection à

des mycoplasmes plutôt que des néoplasmes malins (252,253). Il a cependant été démontré qu'aucune de ces explications ne permettait d'expliquer les relations dose-réponse observées entre le niveau d'exposition à l'aspartame et l'incidence du cancer observée dans ces études (254). De plus, depuis 2020, deux études ont ré analysé les résultats de l'institut Ramazzini et confirmé la cancérogénicité de l'aspartame chez les rongeurs, et le fait que 92% des lésions observées chez les animaux de laboratoire exposés à l'aspartame étaient effectivement malignes, et ne découlaient pas d'infections aux mycoplasmes, fournissant une validation importante des conclusions originales de l'institut italien (201,208). Par ailleurs, l'équipe de Soffritti a plus récemment montré que le sucralose, un autre édulcorant très commun, augmentait le risque de tumeurs malignes et de néoplasies hématopoïétiques chez des souris (207). Enfin, une expérimentation *in vivo* a montré que l'acésulfame K et la saccharine provoquaient des dommages plus importants à l'ADN que l'aspartame, mais aucun des trois n'agissait comme un mutagène potentiel (200). Cependant, selon le WCRF, les études sur les édulcorants et boissons édulcorées n'ont montré aucune preuve convaincante d'une association avec le cancer (247,255).

Les édulcorants sont consommés de manière assez spécifique tels quels ou dans certains produits alimentaires, à savoir les boissons édulcorées et plus rarement dans certains desserts lactés. Cette spécificité a permis l'élaboration d'essais randomisés pour étudier notamment leur effet sur la prise de poids. De tels essais seraient beaucoup plus complexes à mettre en œuvre avec la majorité des autres additifs qui sont présents dans une plus grande variété de produits (un contrôle des doses consommées et du groupe témoin étant alors quasiment impossible). Par ailleurs, pour des études de cohortes prospectives, il est très complexe d'avoir le détail du type d'édulcorant (qui dépend notamment des marques des produits consommés). Obtenir le détail des doses demande aussi la mise en place de dosages, relativement coûteux. C'est sans doute pourquoi, à défaut de pouvoir étudier le lien entre la consommation d'édulcorants et le risque de maladies chroniques dans des cohortes, de nombreuses études se sont portées sur la consommation de boissons édulcorées, un bon indicateur de la consommation d'édulcorants, la limite étant de ne pas forcément connaître le détail du type d'édulcorant, ni la quantité exacte consommée.

Concernant le cancer, la consommation d'aspartame a été évaluée par le biais des boissons édulcorées dans la cohorte NIH-AARP (223) et aucune association avec les cancers hématopoïétiques et cérébraux n'a été observée. La consommation d'édulcorants de table a

également été étudiée dans deux cohortes américaines : la « *Nurses' Health Study* » (NHS) et la « *Health Professionals Follow-Up Study* » (HPFS) (224) ; ainsi que dans la « *Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort* » (CSP-II) (256). Les résultats de ces études étaient contradictoires. McCullough *et al*. n'ont trouvé aucune association avec le lymphome non hodgkinien dans la cohorte CSP-II (256). En revanche, Schernhammer *et al*. (224), qui ont ajusté leur modèle pour divers facteurs alimentaires supplémentaires, ont observé des risques accrus chez les participants masculins pour le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple. D'autres études n'ont pas examiné les édulcorants mais l'ensemble du groupe des boissons édulcorées. Une méta-analyse publiée en 2021 (257) ne comportait pas suffisamment d'études sur les boissons édulcorées, les auteurs n'ont pu étudier que le cancer du pancréas pour lequel ils ont trouvé une tendance positive, bien que non significative. Cependant, les boissons édulcorées ont récemment été étudiées dans le cadre de l'étude de cohorte collaborative de Melbourne, révélant une association positive avec les cancers non liés à l'obésité (222) mais pas avec les cancers liés à l'obésité (258). L'évaluation de la consommation d'édulcorants par le biais des boissons édulcorées pourrait toutefois ne pas être suffisante pour détecter leur rôle dans le développement du cancer, car de nombreux autres aliments sont également vecteurs d'édulcorants (par exemple, les céréales pour petit-déjeuner, les yaourts, les glaces, les édulcorants de table). Diverses associations ont été trouvées entre les édulcorants ou les boissons édulcorées et un large éventail de localisations cancéreuses dans plusieurs études cas-témoins, cependant, il convient d'être prudent dans l'interprétation en raison d'un biais potentiel de causalité inverse (259–264). Plusieurs essais randomisés contrôlés ont testé l'effet des édulcorants sur des paramètres de santé tels que le poids corporel, l'IMC, le contrôle glycémique et le comportement alimentaire (265). Mais aucun, à notre connaissance, n'a considéré le cancer comme un résultat primaire ou secondaire.

Concernant d'autres pathologies chroniques, une méta-analyse de 2017 a comparé les résultats d'essais randomisés à ceux de cohortes prospectives (210). L'étude montrait que lors de petits essais randomisés contrôlés avec un suivi médian de 6 mois, la consommation d'édulcorant n'était pas associée significativement à une diminution du poids corporel, de l'IMC ou du tour de taille. Cependant, dans des études de cohorte prospectives plus importantes avec des périodes de suivi plus longues (médiane 10 ans), la consommation d'édulcorants (généralement de boissons édulcorées) était significativement associée à des augmentations modestes à long terme de chacune de ces mesures. Les études de cohorte suggéraient aussi une association avec des risques plus élevés d'obésité, d'hypertension, de syndrome métabolique, de diabète de type

2, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'événements liés aux maladies cardiovasculaires ; cependant, un biais de publication a été indiqué pour le diabète de type 2, et aucune donnée provenant d'essais cliniques randomisés n'était disponible pour comparaison. D'autres méta-analyses de cohortes prospectives ont d'ailleurs montré des associations entre la consommation de boissons édulcorées et divers évènements de santé, à savoir : risque de mortalité globale et cardiovasculaire (216), syndrome métabolique (217), diabète de type 2 (218,219), obésité (220), hypertension (221).

Une autre méta-analyse publiée en 2019 s'est intéressée à un plus grand nombre de pathologies, incluant cette fois-ci le cancer (265). Pour l'ensemble des pathologies étudiées, il n'y avait pas de différence statistiquement ou cliniquement pertinente. Les auteurs concluaient que l'étude n'avait apporté aucun élément quant aux effets bénéfiques des édulcorants sur la santé, sans pouvoir non plus exclure des effets néfastes potentiels. Cependant, cette analyse avait la particularité d'exclure les études qui ne permettaient pas d'identifier le type d'édulcorant, ce qui a fortement réduit le nombre de cohortes, certaines mettant en lumière des associations entre la consommation de boissons édulcorées et différentes pathologies chroniques.

Finalement, ces éléments montrent la nécessité d'étudier plus en détail les associations entre la consommation d'édulcorants et le risque de pathologies chroniques, en investiguant notamment quels sont les composés impliqués, et via quels mécanismes.

4.4. Focus sur les émulsifiants

Les émulsifiants sont régulièrement étudiés pour leurs effets potentiels sur le microbiote intestinal. Il a été montré dans des études *in vivo* et *ex vivo* que la carboxyméthylcellulose et le polysorbate 80 modifiaient de manière préjudiciable la composition et la fonction du microbiote intestinal, favorisant ainsi l'inflammation intestinale chronique (185,187). Dans une étude ultérieure sur des modèles *ex vivo* de microbiote humain, 20 émulsifiants ont été testés et une grande majorité (notamment la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, les carraghénanes, les gommes de guar/xanthane/caroube, les lécithines dans une moindre mesure), pouvaient modifier directement le microbiote intestinal d'une manière susceptible de favoriser l'inflammation intestinale (169). Ces études émergentes soutiennent le concept selon lequel des interactions perturbées entre l'hôte et le microbiote, entraînant une inflammation chronique de bas grade, peuvent favoriser l'adiposité et ses effets métaboliques associés. Ils suggèrent que l'utilisation généralisée d'émulsifiants pourrait contribuer à l'augmentation de l'incidence de

l'obésité, du syndrome métabolique et d'autres maladies inflammatoires chroniques, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ou certains cancers (188,190). Dans ce contexte, le projet "*MECNUT Emulsifier*" (266), mené par l'université de Liverpool, est en cours, l'un de ses principaux objectifs étant d'étudier l'impact de l'exposition alimentaire aux émulsifiants sur la muqueuse intestinale et de déterminer les implications pour les maladies inflammatoires de l'intestin et le syndrome métabolique. Dans le cadre du projet, l'étude FADiets vise à déterminer l'impact de la lécithine de soja sur la santé intestinale et métabolique en utilisant une intervention diététique croisée et randomisée de 5 semaines chez des volontaires sains (267). L'effet principal étudié sera la translocation bactérienne. D'autres marqueurs de santé précoces seront évalués, à savoir les changements dans la diversité bactérienne et l'activité métabolique, l'inflammation intestinale et le métabolisme du glucose. Rappelons que, comme pour les AUT, les essais cliniques sont très rares lorsque des effets néfastes sont suspectés (pour des raisons éthiques évidentes), et que les résultats étudiés sont alors principalement des marqueurs précoces et non des évènements de santé, avec des suivis relativement courts.

De manière plus spécifique, une étude expérimentale chez l'homme suggère un lien entre les lécithines et les maladies coronariennes par la production d'un métabolite pro-athérosclérotique, la triméthylamine-N-oxyde (TMAO) (170). L'étude consistait en premier lieu en un challenge à la phosphatidylcholine (lécithine) suivi de la mesure plasmatique des TMAO et métabolites de la choline. Dans une deuxième partie de l'étude, les chercheurs ont examiné la relation prospective entre les taux plasmatiques de TMAO à jeun et les événements cardiovasculaires majeurs incidents chez 4007 patients. Ils ont montré que la production de TMAO à partir de la phosphatidylcholine était dépendante du microbiote intestinal et que l'augmentation des taux de TMAO était associée à un risque accru d'événements cardiovasculaires majeurs.

Les carraghénanes ont été associés lors d'études expérimentales à une hyperglycémie à jeun, à une intolérance au glucose et une hyperlipidémie exacerbées, sans effet sur le poids chez la souris (171–173). Ils ont aussi été associés à des ulcérations intestinales et néoplasmes dans des modèles animaux (174).

4.5. Effets potentiels des mélanges d'additifs

Alors que les additifs sont principalement ingérés en mélanges (dans un même aliment ou au sein des régimes alimentaires), jusqu'à présent, les effets cocktail potentiels des additifs ont été très peu étudiés. Certaines études ont commencé à suggérer des interactions et des effets

synergiques potentiels. Une des études les plus connues à ce sujet est celle publiée dans le Lancet en 2007 par McCann *et al*. (268). Dans cet essai de challenge randomisé en double aveugle, deux mélanges de colorants avec du benzoate de sodium, tels que consommées dans la vraie vie (mélange de bonbons colorés, sodas, etc.) étaient testés chez deux groupes d'enfants (152 enfants de 3 ans et 144 de 8-9 ans). En comparaison au placebo, les deux mélanges ont provoqué une augmentation significative de l'hyperactivité chez le groupe le plus âgé, tandis qu'un seul était significativement associé chez le groupe le plus jeune.

Des effets neurotoxiques synergiques ont également été observés *in vitro* entre des combinaisons de bleu brillant avec de l'acide glutamique et du jaune de quinoléine avec de l'aspartame (269), et un mélange de colorants a également provoqué une augmentation du stress oxydant dans une étude *in vivo* (270).

Par ailleurs, des études *in vitro* ont montré des effets cytotoxiques additifs lors de la co-exposition entre le pesticide fongicide boscalid et les additifs dioxyde de titane ou dioxyde de silicium. Les deux additifs augmentant de manière substantielle et significative l'absorption et la translocation du boscalid, suggérant un risque potentiel supplémentaire, au-delà des effets toxiques directs des deux additifs (271,272).

Ces résultats suggèrent l'importance de l'étude des effets « cocktails » potentiels des mélanges, qui pourrait ensuite être prise en compte lors de la gestion du risque, comme c'est désormais le cas avec l'étude de l'exposition cumulée à différents pesticides réalisée par l'EFSA (273).

5. Une demande sociétale

Au-delà des questionnements scientifiques ainsi soulevés par ces études, les additifs sont une source d'inquiétudes pour les concitoyens des pays occidentaux, comme le montrent plusieurs enquêtes socio-anthropologiques qualitatives et quantitatives sur les opinions du public (274–279). Un Eurobaromètre sur les "risques liés à l'alimentation", commissionné par l'EFSA, a d'ailleurs mis en évidence une augmentation de 9% des préoccupations concernant les additifs alimentaires entre 2005 et 2010 (échantillon représentatif des 27 États membres de l'UE) (280). En France, une commission d'enquête Parlementaire sur l'alimentation industrielle (dont la mise en place a été motivée par la publication des travaux de l'équipe EREN sur les aliments ultra-transformés et le risque de cancer) avait souligné l'importance de financer des recherches académiques publiques et indépendantes sur le sujet (281). Une autre commission d'enquête de

l’assemblée nationale s’est récemment interrogée sur la possible interdiction des sels nitrités dans les charcuteries d'ici 2025 (282).

Les industriels de l'agroalimentaire ont conscience de cette crainte des additifs alimentaires, et utilisent régulièrement des allégations sur les emballages des produits comme par exemple la mention "sans conservateurs", "sans colorants" ou "sans édulcorants". De nombreuses reformulations ont aussi lieu afin de répondre aux attentes des consommateurs, un exemple intéressant est celui de Pepsi qui, contrairement à Coca-Cola, retirait l'aspartame de son soda light en 2015, pour le remettre trois ans plus tard après une chute de ventes de 8%, contre 2.5% pour le soda de Coca-Cola (283). Dans ce cas-là, la stratégie de Coca-Cola, qui était de ne pas faire évoluer le gout d'un produit apprécié par le consommateur, semble avoir mieux fonctionné sur les ventes (284). Notons que les magasins U retiraient aussi l'aspartame de l'ensemble de leurs produits à partir de 2014 (285).

Plus récemment en France, c'est le dioxyde de titane qui a fait l'objet d'inquiétudes de la part des consommateurs. Il fut ainsi suspendu en France pour un an à partir de janvier 2020 (286), notamment suite à la publication de Bettini *et al*. en 2017 qui suggérait que son utilisation dans les denrées alimentaires était susceptible de générer des effets initiateurs et promoteurs des stades précoces de la cancérogénèse colorectale sur un modèle de rats (128). Notons qu'avant même que cette suspension soit effective, certains industriels commençaient déjà à retirer l'additif de leurs produits (287). On voit là l'importance pour les consommateurs et les associations de consommateurs de se saisir de ces questions de santé publique : il est possible d'avoir un impact, qu'il soit règlementaire, ou via les reformulations des industriels. Pour le dioxyde de titane, la question est désormais de savoir s'il sera complètement retiré de la liste des additifs autorisés en Europe. Rappelons qu'en 2021 l'EFSA déclare ne plus pouvoir le considérer comme sûr en tant qu'additif alimentaire (127).

Les informations circulant sur les additifs dans la presse grand public, sur les réseaux ou encore celles transmises via certaines applications smartphone sont loin d’être toutes validées scientifiquement. Il est donc important et urgent 1) de réaliser les recherches pour combler les lacunes dans les connaissances, notamment concernant l’impact des additifs sur le risque de maladies chroniques chez l’Homme et les effets cocktails potentiels des mélanges et 2) de remettre au centre de la communication et des mesures réglementaires (autorisations/interdictions, doses maximales autorisées, étiquetage alimentaire, etc.) des informations solides et validées, avec des niveaux de preuve consolidés. Ceci permettra de

pointer les vrais risques existants et d'agir pour les minimiser, tout en évitant des messages alarmistes et anxiogènes pour les substances ne posant pas de problème.

OBJECTIFS

Comme nous l'avons montré dans cette introduction, les niveaux maximums autorisés d'additifs sont proposés par l'EFSA et le JECFA au niveau international et sont théoriquement destinés à protéger les consommateurs contre les effets indésirables potentiels de chaque substance individuelle dans un produit alimentaire donné. Pourtant, malgré la quantité substantielle de travail consacrée à l'examen de la littérature et l'expertise collective conduite par ces institutions, l'évaluation et les recommandations et réglementations qui en découlent ne peuvent être fondées que sur les éléments scientifiques actuellement disponibles, qui proviennent principalement de la recherche expérimentale *in vitro* ou *in vivo* et de simulations d'exposition chez l'homme. Les informations concernant : 1) l'impact sur la santé de l'ingestion régulière et cumulée d'additifs chez l'homme, et 2) les effets "mélange" potentiels sont toujours manquants et pourtant nécessaires.

Cette thèse se découpe en 3 parties principales : une première partie ayant pour but d'estimer l'exposition aux additifs en population générale et en particulier aux mélanges d'additifs, puis deux parties faisant un focus sur deux classes d'additifs particulièrement débattues scientifiquement à l'heure actuelle : en seconde partie les édulcorants (et les boissons édulcorées) en lien avec le risque de pathologies chroniques (cancers et maladies cardiovasculaires), et en troisième partie les nitrites-nitrates en lien avec le risque de cancers. Plus spécifiquement, les objectifs étaient donc les suivants :

1. Partie 1 : Évaluation de l'exposition aux additifs alimentaires en population générale

1.1. Étude de la répartition et des co-occurences d'additifs au sein de produits alimentaires du marché Français

Étudier la distribution des additifs alimentaires dans une base de données à grande échelle de produits alimentaires et de boissons disponibles sur le marché français (Open Food Facts) et identifier les mélanges fréquemment présents.

1.2. Détermination de l'exposition aux additifs alimentaires au sein de la cohorte NutriNet-Santé

Estimer la consommation quotidienne moyenne d'une large gamme d'additifs alimentaires chez les adultes français en utilisant les données de la cohorte NutriNet-Santé, puis identifier les principaux mélanges d'additifs consommés et décrire les profils correspondants des consommateurs en termes de caractéristiques socio-démographiques, de consommation d'additifs et de consommation d'aliments.

2. Partie 2 : Édulcorants, boissons édulcorées et sucrées et risque de pathologies chroniques

2.1. Boissons édulcorées et sucrées et risque de cancers

Étudier les relations entre la consommation de boissons édulcorées et sucrées et le risque de cancer (au global et par localisation) au sein de la cohorte NutriNet-Santé.

2.2. Boissons édulcorées et sucrées et risque de maladies cardiovasculaires

Étudier les relations entre la consommation de boissons édulcorées et sucrées et le risque de maladies cardiovasculaires au sein de la cohorte NutriNet-Santé.

2.3. Édulcorants et risque de cancers

Étudier les relations entre la consommation d'édulcorants et le risque de cancer (au global et par localisation) au sein de la cohorte NutriNet-Santé.

3. Partie 3 : Nitrites, nitrates et risque de cancer

Examiner la relation entre les apports en nitrates, nitrites et le risque de cancer (au global et par localisation), en distinguant les sources alimentaires naturelles, l'eau et les additifs alimentaires au sein de la cohorte NutriNet-Santé.

MÉTHODES

1. La cohorte NutriNet-Santé

1.1. Présentation générale de la cohorte NutriNet-Santé

L'étude NutriNet-Santé (288), lancée en France en mai 2009, est une cohorte prospective portant sur la nutrition et la santé. Avec à ce jour plus de 171 000 participants que l'on nomme "Nutrinautes", elle a été la première « web-cohorte » à une telle échelle au niveau international. Ses objectifs principaux, à l'image de ceux de l'EREN, sont les suivants : étudier les relations entre nutrition et santé, les mécanismes sous-jacents et les déterminants des comportements alimentaires. L'objectif final étant de fournir aux autorités de santé et aux agences gouvernementales des connaissances scientifiques afin notamment de guider le développement de politiques nutritionnelles de santé publique. La nutrition inclut ici l'alimentation dans ses diverses dimensions (aliments, boissons, composés bioactifs, exposition environnementale) et également l'activité physique, les comportements sédentaires et le statut nutritionnel (marqueurs biologiques et cliniques). L'étude NutriNet-Santé s'intéresse également aux éléments non nutritionnels associés à l'alimentation (additifs alimentaires, transformation des aliments, modes de production, contaminants, etc.). Enfin, elle porte sur un large spectre de pathologies en relation avec la nutrition et des fonctions liées à la santé, telles que les maladies chroniques (pathologies cardiométaboliques, cancers, maladies de la peau, etc.), l'obésité, la santé mentale et cognitive, la mortalité et le vieillissement.

Le recrutement de participants dans la population générale est toujours ouvert et s'effectue par le biais de campagnes médiatiques. Deux critères d'inclusion s'appliquent : les participants doivent être âgés de plus de 18 ans (ouverture récente aux 15 ans et plus) et avoir un accès à Internet. Tous les questionnaires sont remplis en ligne via un site internet dédié et sécurisé (www.etude-nutrinet-sante.fr) à l'aide d'une plateforme liée à l'adresse email du participant, et sont disponibles via un ordinateur, un smartphone ou une tablette. Les newsletters et les alertes sur les nouveaux questionnaires sont envoyées par email. Un site web destiné aux chercheurs et aux professionnels de la santé est également disponible, où tous les questionnaires sont répertoriés, ainsi que le plan et le protocole détaillés de l'étude (https://info.etude-nutrinet-sante.fr/).

L'étude NutriNet-Santé est menée conformément aux directives de la Déclaration d'Helsinki et a été approuvée par l'*Institutional Review Board* de l'Institut français de la santé et de la recherche médicale (IRB Inserm n°0000388FWA00005831) et par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL n°908450/n°909216). L'étude est enregistrée sur clinicaltrials.gov sous le numéro NCT03335644. Un consentement éclairé électronique est obtenu de chaque participant.

Dans le cadre du projet « Biobanque NutriNet-Santé », les participants à l'étude ont été invités, sur la base du volontariat, à participer à un examen clinico-biologique. Dans 83 centres hospitaliers, des prélèvements d'échantillons biologiques, des examens cliniques, y compris des mesures de bioimpédance ont ainsi pu être réalisés pour près de 20000 participants de la cohorte entre 2011 et 2014. D'autres campagnes de prélèvement biologiques sont en cours (par exemple : collecte de sang sur buvard en 2020-2022 dans le cadre des protocoles sur la Covid-19, collecte de selles sur plusieurs milliers de volontaires en 2021-2022 pour développer un volet de recherche sur le microbiote intestinal, etc.).

1.2. Recueil des données

1.2.1. Recueil des données alimentaires

À l'inclusion puis 2 fois par an, les Nutrinautes remplissent 3 enregistrements alimentaires de 24 heures non consécutifs et répartis sur une période de 2 semaines. Afin de tenir compte de la variabilité intra-individuelle du comportement alimentaire, les jours d'enquête sont répartis aléatoirement en 2 jours de semaine et 1 jour de week-end. Les participants répertorient alors toutes leurs consommations d'aliments et boissons de la journée (de minuit à minuit), en spécifiant s'il y a lieu le repas (petit-déjeuner, déjeuner, etc.). Comme le montre la Figure 6, un arbre de classification permet de retrouver le libellé exact de l'aliment consommé, et il existe aussi un moteur de recherche classique. Il est possible de spécifier l'origine d'approvisionnement des aliments renseignés (fait-maison, restauration collective, commerce, etc.), mais aussi s'ils proviennent de l'agriculture biologique. Il est aussi demandé pour les aliments industriels de renseigner la marque en cochant parmi une liste prédéfinie ou en la saisissant en clair (Figure 7).

Figure 6 : Interface pour la complétion des enregistrements alimentaires de NutriNet-Santé : choix des aliments

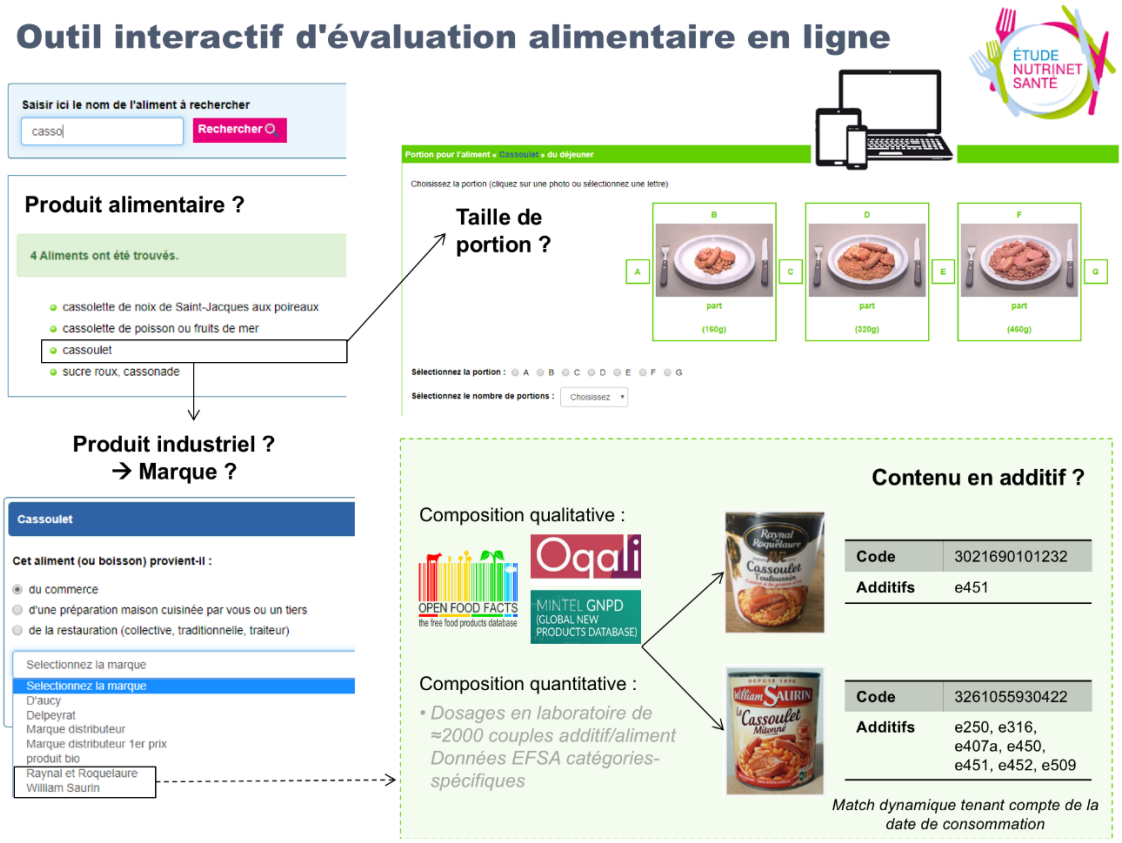


Figure 7 : Outil interactif en ligne d'évaluation de l'exposition aux additifs

Depuis 2020, un module a également été ajouté permettant de faciliter la saisie des données de marques, en scannant directement le code-barres de l'aliment industriel consommé de manière intégrée dans l'enregistrement alimentaire (Figure 8).

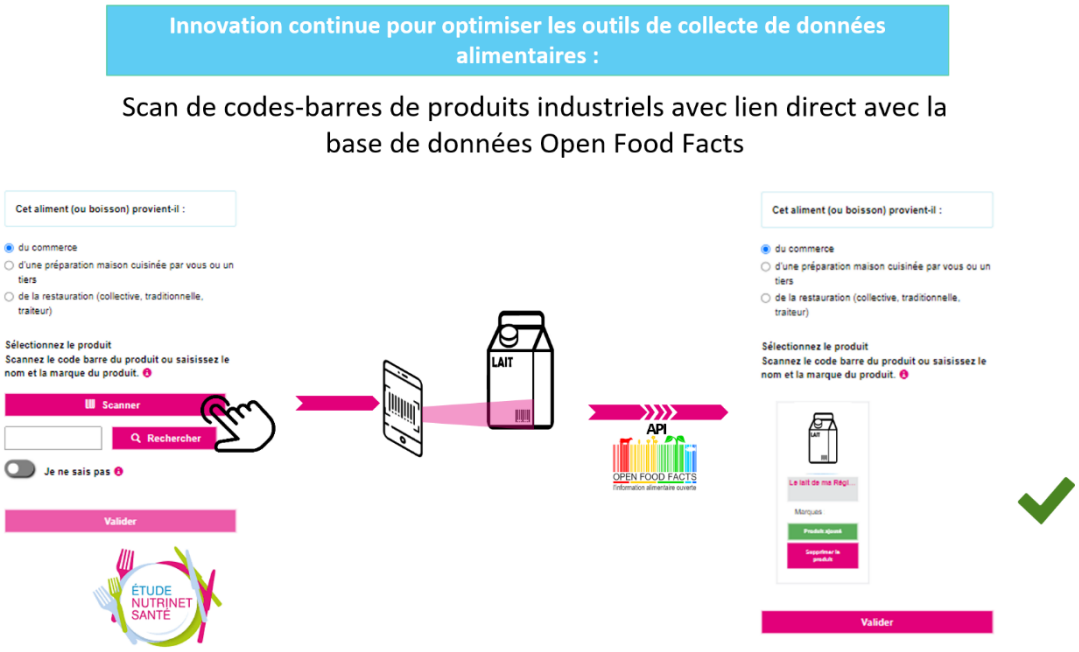


Figure 8 : Un développement récent au sein de NutriNet-Santé : la possibilité de scanner le code-barres des produits industriels consommés

La quantification des consommations d'aliments et de boissons est réalisée de la manière suivante : dans un premier temps, le participant estime la taille des portions à l'aide de photographies directement incluses dans l'interface. Ces photographies, extraites d'un livret de photographies validées (289), représentent plus de 250 aliments (correspondant à 1000 aliments génériques) proposés en plusieurs tailles de portions différentes, comme l'illustre la Figure 9. Au lieu d'utiliser les photographies, le participant peut aussi saisir directement la quantité consommée en g, mL, etc., s'il la connait. À la fin du questionnaire, le participant déclare si les éléments rapportés sont représentatifs de son alimentation habituelle ou s'ils diffèrent fortement en raison d'événements particuliers (maladie, événement social, etc.).

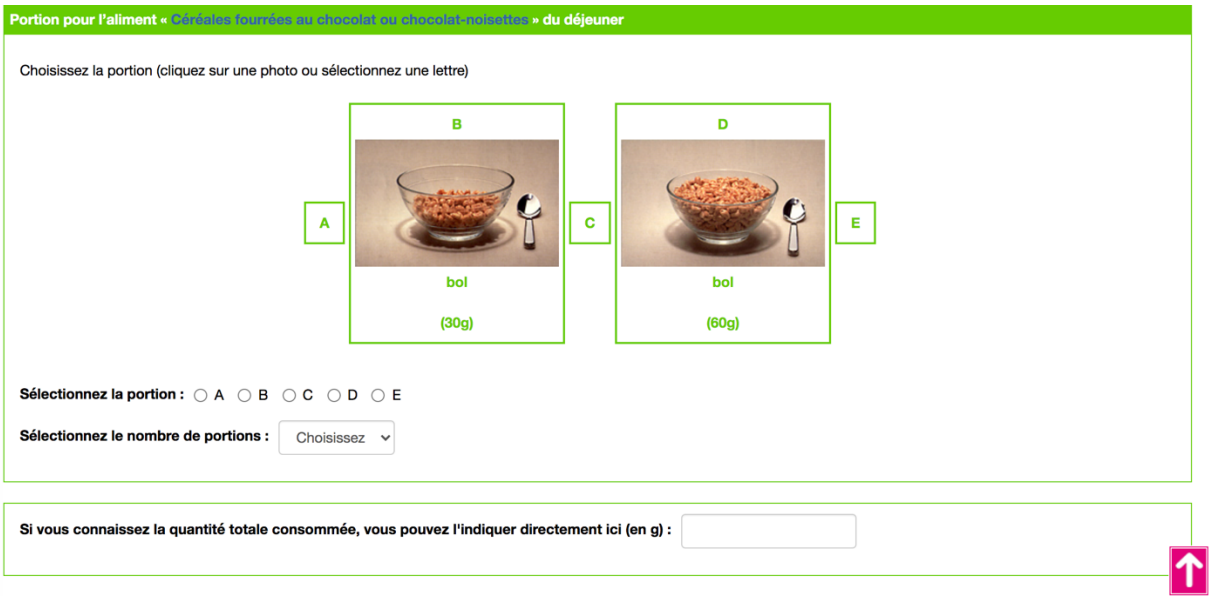


Figure 9 : Interface pour la complétion des enregistrements alimentaires de NutriNet-Santé : portionnaire

L'apport quotidien moyen en macronutriments, alcool, micronutriments, et en énergie est ensuite calculé à l'aide de la base de données publiée sur la composition des aliments et des boissons de NutriNet-Santé, qui contient plus de 3300 items alimentaires différents (290).

Ces enregistrements alimentaires de 24 heures ont été testés et validés par rapport à un entretien avec un(e) diététicien(e) et à des biomarqueurs sanguins et urinaires (291–293).

De plus, il est nécessaire d'exclure les participants qui déclarent des consommations énergétiques trop faibles par rapport à leurs besoins, et donc peu plausibles. Cette sous-déclaration énergétique est identifiée à l'aide de la méthode de Black (294,295) basée sur la méthode originale développée par Goldberg *et al*. (296), reposant sur l'hypothèse que la dépense et l'apport énergétiques, lorsque le poids est stable, sont égaux. Les équations de Black sont basées sur une estimation de la dépense métabolique de base (BMR, "*basal metabolic rate*") de la personne, calculée à l'aide des équations de Schofield (297) et tenant compte du sexe, de l'âge, de la taille et du poids, ainsi que du niveau d'activité physique (PAL, "*physical activity level*"), du nombre d'enregistrements de 24 heures, des variabilités intra-individuelles de l'apport énergétique, du BMR, et des variabilités intra/inter du PAL. Les coefficients de variations intra-individuelles pour le BMR et le PAL sont fixés en utilisant les valeurs proposées par Black *et al*., soit 8,5% et 15%, respectivement. Pour identifier les sous-déclarants, la valeur de 1,55 pour le PAL a été utilisée. Elle correspond à la valeur de l'OMS pour une activité physique "légère" : d'un individu normalement actif mais sédentaire (non malade,

handicapé ou âgé et fragile). Certains individus ainsi identifiés comme sous-déclarants n'ont toutefois pas été exclus si leur apport énergétique déclaré, estimé anormalement bas, s'est avéré probable en cas de variation récente du poids ou de pratique d'un régime restrictif ou de déclaration du participant indiquant qu'il mangeait moins que d'habitude le jour de l'enregistrement. Dans la cohorte, 20,0% des sujets ont été considérés comme des sous-déclarants et ont été exclus de l'étude.

La composition en additif est particulièrement variable selon la marque des produits. En complément des informations sur la marque des produits industriels fournie dans ces enregistrements de 24h, j'ai développé un questionnaire pour collecter des informations sur les marques des aliments consommés habituellement. Ce questionnaire (cf. Figure 10) a été posé spécifiquement pour le projet en mars 2019 et recense pour chaque catégorie de produits les deux marques les plus consommées par le participant. Nous verrons plus bas comment il nous a été utile pour compléter la détermination de l'exposition aux additifs alimentaires.

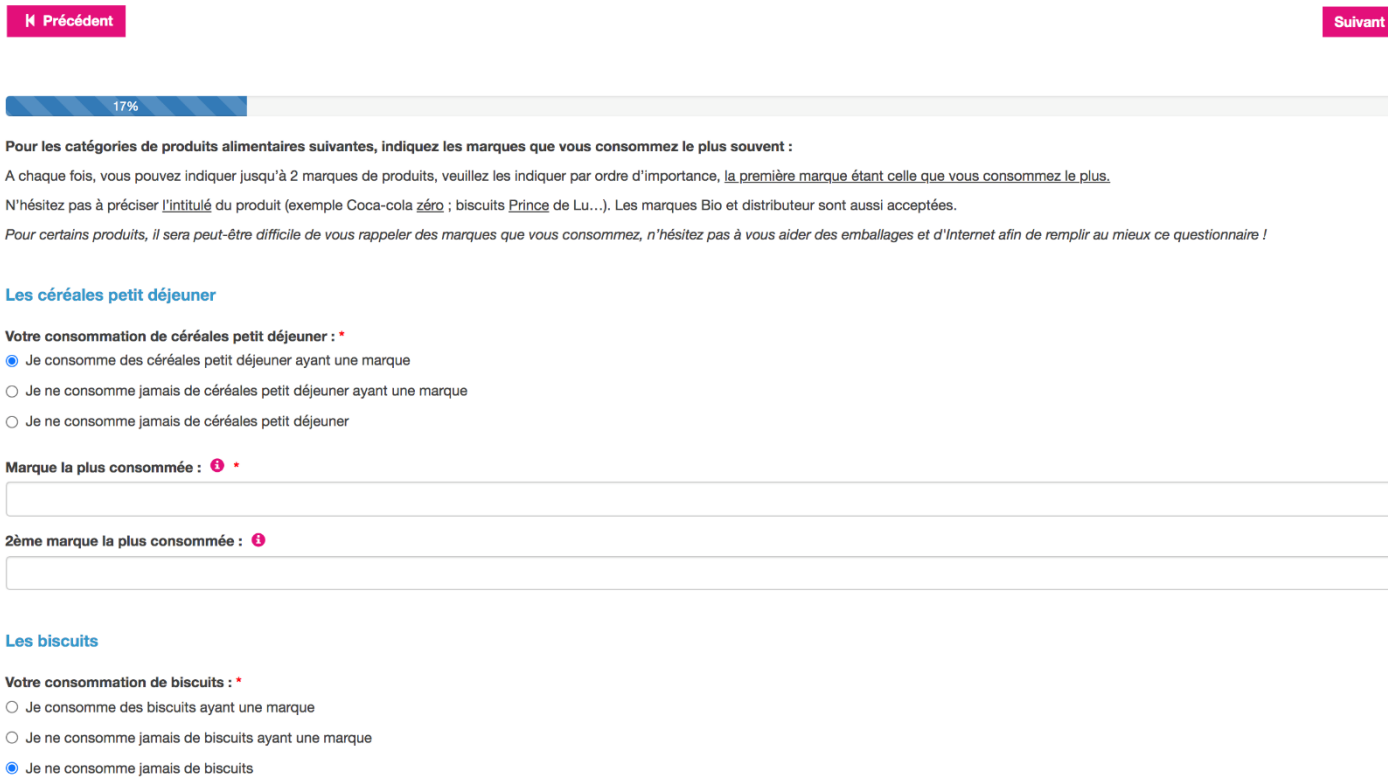


Figure 10 : Extrait du questionnaire "Marques Produits Alimentaires"

1.2.2. Utilisation du Nutri-Score et de la classification NOVA

Le Nutri-Score a été utilisé pour fournir des informations sur la qualité nutritionnelle moyenne des produits alimentaires. Il a été calculé dans les bases de données de NutriNet-Santé et Open Food Facts (détaillée plus bas). Ce logo en face avant des emballages a été reconnu comme le logo nutritionnel officiel par le gouvernement français, ainsi que dans 6 autres pays. Il est basé sur un algorithme validé, qui correspond à une version modifiée du système de profilage des nutriments de la "Food Standard Agency" (FSA), le FSAm-NPS (« *Food Standards Agency Nutrient Profiling System* »). Il classe les aliments en 5 catégories, allant de A/vert foncé (meilleure qualité nutritionnelle) à E/orangé foncé (moins bonne qualité nutritionnelle) (298,299).

Tous les aliments et boissons des bases de données NutriNet-Santé et Open Food Facts ont aussi été classés dans l'un des quatre groupes de la classification NOVA. Dans l'étude NutriNet-Santé, trois diététiciens qualifiés ont classé les aliments et les boissons de la table de composition dans l'un des quatre groupes alimentaires NOVA. Un comité composé de trois diététiciens et cinq chercheurs a ensuite examiné la classification. En cas d'incertitude sur un aliment ou une boisson, le groupe est parvenu à un consensus, tenant compte notamment du pourcentage d'aliments faits maison et artisanaux par rapport aux marques industrielles d'aliments transformés et ultra-transformés signalés par les participants.

1.2.3. Évènements de santé

Les participants sont invités à déclarer les événements de santé par le biais du questionnaire de santé annuel, d'un questionnaire de contrôle spécifique tous les six mois, ou à tout moment par le biais d'une interface spécifique sur le site web de l'étude. Il leur est également demandé de déclarer tous les médicaments et traitements qu'ils utilisent via les questionnaires de contrôle et annuel. Les participants ayant déclaré un diagnostic de cancer ou de maladie cardiovasculaire sont invités à envoyer leur dossier médical (diagnostic, hospitalisation, rapports radiologiques ou anatomopathologiques, électrocardiogrammes, etc.) et, si nécessaire, les médecins de l'étude contactent les médecins des participants ou les structures médicales pour recueillir des informations supplémentaires. Ensuite, les données médicales sont revues par un comité spécifique de médecins de l'équipe pour la validation de ces événements de santé. Une enquête est également menée par les médecins de l'étude en contactant la famille du participant et/ou son médecin en cas de non connexion au site de l'étude pendant plus d'un an.

Par ailleurs, grâce à l'autorisation par décret en Conseil d'État (n°2013-175), nous avons pu chaîner les données de NutriNet-Santé aux bases médico-administratives de l'Assurance maladie (SNIIRAM), fournissant des informations détaillées sur le remboursement des médicaments et des consultations médicales, limitant les biais potentiels dus aux participants qui auraient pu ne pas déclarer leur maladie. Un couplage supplémentaire avec le registre national français de mortalité par cause a été utilisé pour détecter les décès et les cas de MCV et de cancer potentiellement non déclarés pour les participants décédés (CépiDC, qui comprend à la fois les dates et les causes de décès, et est accessible à tous les citoyens français, sans autorisation spécifique ni numéro d'identification). Le basculement est en cours sur le Système National des Données de Santé (SNDS) pour continuer à bénéficier de ces données médico-administratives de morbi-mortalité. Les pathologies sont classées selon la classification internationale des maladies chroniques CIM-10.

Dans le cadre des études réalisées pour cette thèse sur la survenue de cancer au global, les cas considérés étaient tous les premiers cancers primaires (à l'exception du carcinome basocellulaire, non considéré comme cas) survenus entre la date d'inclusion et la date de point de chaque étude réalisée. Des analyses par localisation ont aussi été effectuées pour les sites de cancer les plus fréquents dans la cohorte, à savoir sein, prostate et colorectal.

Pour l'étude concernant les MCV, les cas considérés étaient tous les premiers cas d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, d'infarctus du myocarde, de syndrome coronarien aigu et d'angioplastie survenus entre la date d'inclusion et le 23 octobre 2019.

1.2.4. Autres données recueillies

En plus des données alimentaires et de santé, de nombreuses autres données sont régulièrement récoltées grâce aux différents questionnaires. À l'inclusion et tous les ans, les participants reçoivent un questionnaire relatif aux caractéristiques sociodémographiques et au mode de vie (par exemple, la date de naissance, le sexe, le niveau d'éducation, le tabagisme, le nombre d'enfants) (288). Ce questionnaire a été validé par rapport à sa version traditionnelle au format papier et a montré une bonne concordance (300).

Une version française validée du questionnaire IPAQ (International Physical Activity Questionnaire (301)) est proposée annuellement aux participants afin d'évaluer leur durée et intensité d'activité physique quotidienne. Les données recueillies par ce questionnaire permettent d'estimer le temps passé à marcher, à pratiquer une activité physique modérée et

intense, et le nombre d'heures passées en position assise par semaine. En considérant les équivalents métaboliques (MET) de chaque activité, il est possible d'estimer le niveau d'activité physique des personnes selon trois modalités : faible / modéré / intense.

Un questionnaire annuel est aussi posé permettant de recueillir des informations sur la taille et la masse des participants, en encourageant des mesures prises par un professionnel de santé. Pour les participants qui souhaitent prendre eux-mêmes leurs mesures, des consignes précises leurs sont données. Ce type d'auto-déclaration a été validé au lancement de la cohorte, en comparaison avec des mesures cliniques et avec des questionnaires au format papier (302,303).

Dans le cadre du projet de « Biobanque NutriNet-Santé » (n=19 600 participants, 2011-2014), des prélèvements sanguins et urinaires ont été réalisés et des dosages plasmatiques ont permis de déterminer la glycémie à jeun ainsi que les taux de triglycérides et cholestérol. Un indice d'adiposité viscérale a été calculé à l'aide d'un analyseur de composition corporelle à impédance (BC-418MA, TANITA, Tokyo, Japon), basé sur des estimations de la masse corporelle totale et du pourcentage d'adiposité qui ont été précédemment validées (304–306). L'indice d'adiposité viscérale varie de 0 à 60 unités, et est considéré comme excessif lorsqu'il dépasse 12 unités.

2. Détermination de l'exposition alimentaire aux additifs

Pour chaque aliment NutriNet-Santé consommé à une date donnée par un participant, nous avons cherché à déterminer sa composition en additifs 1) qualitative (quel(s) additif(s) est/sont présent(s) dans ce produit alimentaire ?) et 2) quantitative (à quelle(s) dose(s) ?). Ce gros travail a pu être réalisé grâce à une étroite collaboration multidisciplinaire au sein de l'EREN et de ses partenaires, mêlant des compétences en épidémiologie nutritionnelle, bio-informatique, data-management, et diététique.

2.1. Détermination de la composition qualitative en additifs des aliments NutriNet-Santé (présence/absence)

2.1.1. Description des bases de données de composition qualitative en additifs

Open Food Facts

La base de données OFF a été utilisée pour retrouver la composition qualitative en additifs des produits alimentaires (http://world.openfoodfacts.org/). C'est une base de données collaborative ouverte et gratuite sur les produits alimentaires commercialisés dans le monde entier, sous licence ODBL (« *Open Database License* »). Cette initiative française contient des données sur des centaines de milliers de produits vendus dans le monde. L'initiative a débuté en France en 2012, offrant une couverture étendue du marché alimentaire français, et un nombre croissant de produits sont maintenant disponibles pour d'autres pays dans le monde. Les contributeurs (citoyens et contributeurs actifs d'OFF) ajoutent en permanence des produits à cette base de données très fréquentée, en scannant le code-barres et en envoyant des photographies de l'emballage. Les informations sont traitées automatiquement pour enregistrer différentes informations pour chaque produit, telles que le nom commercial, la marque, la liste des ingrédients (dont la présence/absence de chaque additif), le Nutri-Score et la composition nutritionnelle. Comme les formulations des produits alimentaires peuvent évoluer, les anciens produits sont régulièrement mis à jour lorsqu'ils sont réenregistrés par les consommateurs, mais une historisation est effectuée. Chaque produit se voit attribuer une ou plusieurs catégories alimentaires et est identifié grâce au code article international (« *Global Trade Item Number* », GTIN) intégré dans le code-barres.

OQALI

La deuxième étude de l'Oqali menée en 2019, présentée en introduction, a porté sur tous les secteurs de produits transformés à l'exception de la confiserie. L'Anses nous a accordé l'accès

à l'ensemble de la base Oqali (étude 2019 et précédentes), incluant des données au niveau des références industrielles (nom/marque de chaque produit). Une des missions de l'Oqali étant d'étudier l'évolution des formulations des produits, l'historisation des compositions est structurée et a pu être utilisée. La présence d'additifs dans les produits a pu être déterminée puisque leur présence est obligatoire dans la liste d'ingrédients. La base de données utilisée comprend 49 854 produits (étudiés entre 2008 et 2016) provenant de 30 secteurs alimentaires issus de 5 segments de marchés (distributeurs spécialisés, marques nationales, marques de distributeurs, marques de distributeurs entrée de gamme et hard discount), identifiés par code-barres.

GNPD

La base de données Mintel GNPD (« *Global New Products Database* ») est une base de données internationale payante en ligne (https://www.mintel.com/global-new-products-database) qui enregistre de manière systématique les innovations alimentaires (nouveaux produits lancés sur le marché, reformulations ou changements d'emballage). Plus de cinq millions d'enregistrements provenant de plus de 80 pays fournissent des informations sur les ingrédients des produits (dont les additifs), les informations nutritionnelles, l'emballage, la distribution et les prix. La base de données, extraite en 2019, comprenait 51 599 produits en prenant en compte les reformulations.

2.1.2. Structure de la base de données NutriNet-Santé

La première étape consistait en la création d'une table de correspondance entre les bases de données NutriNet-Santé et OFF. Les données de consommation NutriNet-Santé sont constituées de la façon suivante : lorsqu'un participant remplit un enregistrement alimentaire de 24h, il sélectionne les aliments qu'il a consommé parmi une liste d'environ 3 500 aliments, que l'on nomme "libellés génériques NutriNet-Santé" (exemples : "Yaourt nature sucré", "Gâteau moelleux aux fruits type mini-roulé ou mini-cake fourré"). Il indique ensuite notamment la quantité consommée, ainsi que le nom/marque commerciaux du produit pour les aliments ou boissons industriels.

Pour être capable d'évaluer précisément l'apport en additifs, il nous faut pouvoir savoir quels additifs contenait l'aliment consommé (composition qualitative), et à quelles doses (composition quantitative). La présence d'additifs étant renseignée dans la base de données OFF, la première étape du projet était donc de faire le lien (que l'on appellera le "match") entre

une déclaration de libellé NutriNet-Santé de marque précise avec le(s) produit(s) OFF correspondant(s).

2.1.3. Jointure des aliments NutriNet-Santé aux catégories Open Food Facts

Premièrement, nous avons effectué la correspondance entre les libellés NutriNet-Santé et les catégories OFF sur la base de règles définies par les diététiciens de l'équipe. Afin de pouvoir exploiter l'information concernant la présence/absence de chaque additif, seuls les produits OFF dont la liste d'ingrédients était renseignée ont été conservés (la mention des additifs alimentaires étant obligatoire dans la liste d'ingrédients). Après élimination des libellés génériques consommés généralement sans marque (comme par exemple les légumes frais), 1 557 libellés génériques NutriNet-Santé pouvaient potentiellement correspondre à des produits OFF, et deux types de matchs ont alors été définis :

- Matchs directs entre un libellé générique NutriNet-Santé et une catégorie OFF (676 libellés).
- Matchs plus complexes (avec plusieurs catégories ou une catégorie et un mot clé). Exemple : le libellé NutriNet-Santé "Barres de céréales natures" était matché avec les produits OFF de catégorie "Barres de céréales" et contenant le mot clé "nature" dans leur dénomination.

Des règles de priorité ont aussi été mises en place par les diététiciens de l'équipe : on enlève alors la correspondance entre un libellé NutriNet-Santé et un aliment « générique » si ce libellé correspond aussi à un sous-groupe de cet aliment « générique » (exemple : le libellé NutriNet-Santé "bonbon au caramel" matchera avec des produits OFF qui ne seront plus matchés avec le libellé général "bonbon").

Il était ensuite nécessaire de valider cette première jointure. Chaque libellé générique NutriNet-Santé étant matché à un ou plusieurs aliments OFF (médiane 198, moyenne 623 produits OFF par libellé), il aurait été trop chronophage de valider l'ensemble de la jointure (environ 100 000 lignes). Ainsi, j'ai préparé un sous-échantillon en procédant de deux façons : pour chaque libellé NutriNet-Santé, 1) on sélectionne de manière aléatoire 3 produits OFF parmi ceux ayant matché ; 2) parmi les produits OFF ayant matché, on prend les 5 qui semblent le plus différents de l'aliment NutriNet-Santé. Cette notion de différence entre le nom du produit OFF et le libellé NutriNet-Santé a pu être approchée grâce à une mesure de distance basée sur la « sous-chaîne commune la plus longue » ("*longest common substring*"), qui est définie comme la chaîne de

caractères la plus longue en commun entre nos deux variables (le libellé NutriNet-Santé et le nom de produit OFF). Par exemple, en utilisant cette mesure, "ab" et "abc" ont une similarité de 0.8 car la chaine en commun fait 2 caractères : 2*2 / 5 = 0.8, 5 étant le nombre total de caractères. De même, "abricot au sirop" et "abricots au sirop" ont une similarité de 0.97 tandis que "abricot au sirop" et "abricots demi-fruits au sirop boîte 1/2" ont une similarité de 0.58. D'autres types de distances avaient été testées (notamment la célèbre distance de Levenshtein) mais semblaient moins adaptées car nous avons des chaines de plusieurs mots. Pour chaque libellé NutriNet-Santé, on prenait alors les produits OFF matchés avec la similarité la plus basse, et donc potentiellement des erreurs. Au final, un échantillon de 7900 lignes a été préparé et validé par les diététiciens, qui ont pu par la suite apporter des corrections mineures aux matchs et aux règles de priorités.

À ce stade, chaque déclaration d'aliment NutriNet-Santé générique consommé est matchée avec tous les différents produits OFF qui peuvent lui correspondre. Mais la composition en additif varie fortement selon la marque du produit. Il fallait alors faire le lien entre la marque spécifique déclarée par le participant et la marque des produits OFF correspondants.

2.1.4. Correspondance entre les marques NutriNet-Santé et les marques Open Food Facts

Lors de la complétion d'un enregistrement alimentaire, le Nutrinaute peut déclarer la marque / le nom commercial du produit consommé en cochant parmi une liste de marques prédéfinies ou en la saisissant sur son clavier. Une table de correspondance entre les marques prédéfinies dans NutriNet-Santé et les différentes marques OFF (n=20 000) a donc été réalisée par les diététiciens. Concernant les marques saisies en clair, il a fallu rapprocher chaque saisie (environ 200 000 lignes) d'une marque OFF. Pour faciliter le travail des diététiciens de l'équipe, j'avais préalablement relié chaque déclaration à différentes marques OFF potentiellement correspondantes, ce en utilisant des méthodes de recherche approximative ("*fuzzy matching*") : la distance de Jaro-Winkler a notamment été utilisée pour présélectionner automatiquement les marques OFF qui se rapprochaient le plus de chaque déclaration. Les diététiciens pouvaient ensuite choisir quelles marques OFF correspondaient à chaque saisie en clair parmi les propositions, ce qui a constitué un gain de temps considérable. Par exemple, pour des saisies en clair comportant des erreurs comme par exemple "christalline", "cristalline", "chrystaline", etc., la marque "Cristaline" dans OFF était automatiquement associée. À noter que le participant pouvait aussi déclarer la consommation d'un aliment biologique ou de marque distributeur, sans

préciser la marque. Dans ce cas, les listes de toutes les marques OFF exclusivement biologiques et distributeur avaient été réalisées pour que ne soient gardés que les produits biologiques/distributeur pour ces déclarations.

Lorsqu'aucune précision n'était apportée concernant la marque ou le type de produit (biologique/distributeur), on procédait à des imputations en 3 étapes (la première étant préférée) :

1) À partir de la marque la plus déclarée par le participant pour le même libellé NutriNet-Santé (dans les autres enregistrements alimentaires qu'il aura rempli).

2) À partir des réponses du participant au questionnaire "Marques Produits Alimentaires". Ce questionnaire recense pour différentes catégories de produits les deux marques généralement les plus consommées par le Nutrinaute. Toutes les catégories ayant été préalablement reliées à l'ensemble des libellés NutriNet-Santé.

3) À partir de la marque la plus déclarée par le Nutrinaute (comme en 1), mais en se basant sur la catégorie d'aliment du questionnaire "Marques Produits Alimentaires" (qui est constituée de plusieurs libellés NutriNet).

Les déclarations restant sans marque sont reliées à l'aliment uniquement, en prenant tous les produits OFF correspondants à l'aliment déclaré.

2.1.5. Jointure des bases de données OQALI et GNPD

Dans un souci d'exhaustivité, un match a aussi été réalisé avec les deux autres bases de données OQALI et GNPD. En effet, OFF est la base la plus étendue (161 885 produits avec ingrédients), mais ces deux autres bases présentent également d'autres avantages techniques, comme par exemple une meilleure historisation des anciennes compositions et reformulations. Un match a donc été réalisé entre les libellés NutriNet-Santé et les différents aliments présents dans les bases OQALI (49 854 produits) et GNPD (51 599 produits). Dans OFF, le processus de détection d'additifs dans la liste d'ingrédients est déjà réalisé, mais pour OQALI et GNPD, il a fallu les détecter en se basant sur des expressions régulières (ou *regex*) : c'est un langage informatique qui permet la détection d'un motif précis au sein d'une chaîne de caractères. Dans ce cas, on cherchait alors à détecter un motif particulier au sein de la liste d'ingrédients : la lettre "e" suivie de 3 à 4 chiffres potentiellement suivis d'une lettre (exemple e160a). Parfois, l'additif

est aussi déclaré seulement par son nom, nous avons donc produit des tables de correspondance entre le code de l'additif et les différents noms possibles, en nous basant sur la règlementation Européenne.

Un match direct entre les aliments OFF et OQALI, en se basant sur le code-barres, a aussi été réalisé : 65% des produits qui matchaient aux 2 bases de données avaient une composition identique en additifs. Les différences de compositions étaient principalement liées à des reformulations, ce qui souligna l'importance de prendre en compte la date de consommation du produit, que nous verrons plus bas.

2.1.6. Détermination des patterns d'additifs et priorisation des bases de données

À ce stade, comme l'illustre la Figure 11, pour une déclaration alimentaire **A** de marque spécifique sont matchés plusieurs produits OFF (A1, A2), OQALI (A1) et GNPD (A1, A2, A3). En continuant sur l'exemple de la Figure 11, 3 produits identiques **A1** (**de même code-barres**), provenant des 3 bases de données, correspondent à la déclaration **A**. Ces produits ont en théorie la même composition en additifs, mais les reformulations et les possibles erreurs de détection font qu'il y a une petite probabilité de différences. La priorité a été donnée à l'information d'OQALI (base nationale de référence de l'ANSES prenant en compte des données précises d'historisation des compositions), puis celle d'OFF et enfin celle du GNPD (les ingrédients étant en anglais dans cette base, il y avait une possibilité de moins bonne détection des additifs). Pour le produit **A**, on a aussi matché le produit **A2**, trouvé dans les bases OFF et GNPD (on retiendra alors la composition de la base OFF), ainsi que le produit **A3** de la base GNPD.

À ce stade, pour le libellé générique NutriNet-Santé **A** de marque donnée, 3 patterns de composition en additifs sont donc retenus, ce sont ceux du produit **A1 d'OQALI**, **A2 d'OFF** et **A3** du **GNPD**. En continuant sur cet exemple, **A1** et **A3** ont le même pattern d'additifs : « **e300, e330** » : c'est ici le **pattern majoritaire** : pour une déclaration de libellé NutriNet-Santé **A** de marque précise, c'est ce pattern qui sera retenu. À noter que l'exemple est fait ici avec 4 produits qui matchent, en réalité, c'est en moyenne 623 produits OFF qui matchent à chaque libellé NutriNet, ce qui rend la sélection d'un pattern majoritaire beaucoup plus robuste.

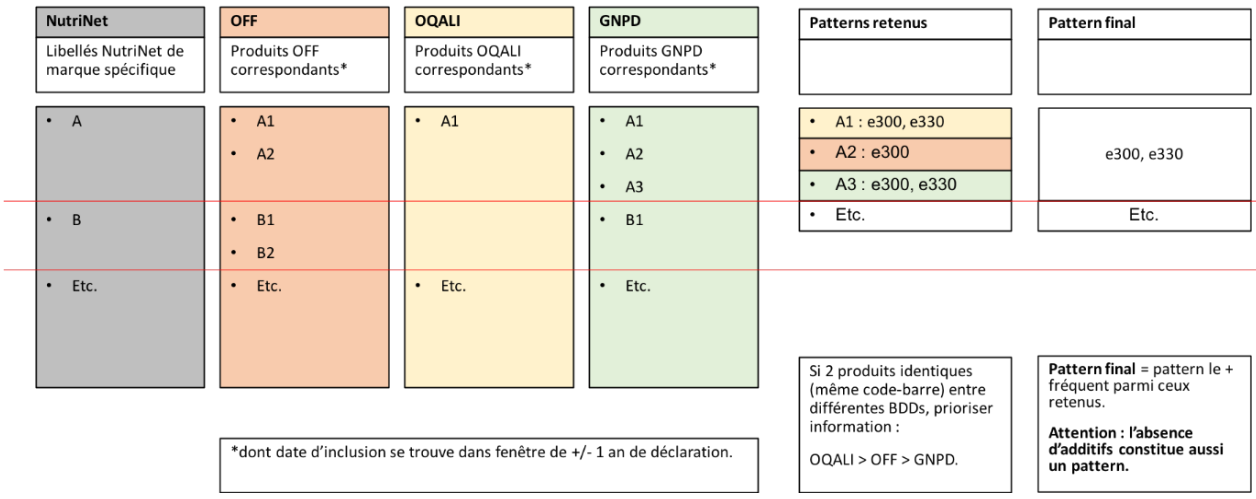


Figure 11 : Détermination du pattern d'additifs majoritaire

De plus, afin de mieux prendre en compte les reformulations (changements de composition d'un même produit industriel au cours du temps), seuls les produits dont la date d'inclusion dans les bases de données se trouve dans une fenêtre de 1 an de la déclaration de consommation sont pris en compte.

À ce stade, chaque aliment NutriNet-Santé spécifique (de marque précise) consommé à une date donnée se voit attribué une composition qualitative en additifs (c'est-à-dire que l'on a déterminé la présence/absence de chaque additif dans l'aliment). Il s'agit donc d'un haut niveau de détail au niveau individuel (par rapport à ce qui a été décrit plus dans les simulations d'exposition au niveau populationnel). Il s'agit ensuite d'estimer les doses de ces additifs dans l'aliment en question.

2.2. Détermination des doses d'additifs dans les aliments NutriNet-Santé (données quantitatives)

Actuellement, aucune base de données exhaustive n'est disponible car les informations sur la quantité de chaque additif dans un produit donné ne sont pas mentionnées sur son étiquette. La composition quantitative des additifs a donc été dérivée de plusieurs sources. Premièrement, des dosages *ad hoc* ont été réalisés en priorisant les additifs les plus consommés et ceux ayant des effets santé suspectés. Les produits dosés étaient les plus gros vecteurs de ces additifs dans notre population d'étude. Nous avons aussi exploité des données de dosages préalablement commanditées par l'association de consommateurs "UFC Que choisir" et réalisées par Eurofins qui nous ont été transmises. Au total, 2 677 dosages ont ainsi été réalisés. La liste des couples additifs-aliments dosés est présentée en Annexe 1**,** sans précision des marques ici pour des raisons de confidentialité (mais un même couple additif-aliment a pu être dosé pour différentes marques possibles). Ainsi, quand pour un libellé NutriNet-Santé de marque précise, aucune dose n'était recensée pour cette marque, nous avons attribué la dose moyenne sur l'ensemble des doses pour ce libellé alimentaire de marques différentes. Si aucune dose n'était recensée pour le libellé, la moyenne des doses des produits de même catégorie que le libellé était utilisée, en se basant sur les catégories du questionnaires marques évoquées plus haut.

Enfin, lors de la réévaluation d'un additif alimentaire, l'EFSA réalise des simulations d'exposition en se basant sur des doses des produits alimentaires communiquées par les industriels. Ces doses sont disponibles en libre accès (au niveau aliments génériques ou catégories d'aliments) et ont donc été exploitées si aucun résultat de dosage n'était disponible ni pour le libellé, ni pour les produits de la catégorie globale du libellé. Quand aucune

réévaluation n'a eu lieu pour un additif et qu'il n'y a donc pas de doses d'usage, ce sont les niveaux maximums autorisés par la règlementation qui ont été appliqués. Enfin, des données quantitatives de niveaux maximums autorisés provenant du JECFA (113) ont été utilisées (mis à jour jusqu'à la 42e session de la Commission du Codex Alimentarius, 2019).

On procède donc à l'attribution de la dose d'un additif en plusieurs étapes (la première étant préférée) :

1) dosage de l'aliment de marque spécifique ;

2) moyenne des dosages pour les différentes marques de cet aliment ;

3) moyenne des dosages pour les aliments de la même catégorie et de marque spécifique ;

4) moyenne des dosages pour les aliments de la même catégorie et pour les différentes marques ;

5) dose EFSA de cet aliment (sans précision de la marque) ;

6) somme des doses EFSA des sous-ingrédients qui composent cet aliment ;

7) dose EFSA moyenne pour tous les aliments de la même catégorie ;

8) répéter les opérations 5 à 7 avec les doses du JECFA.

La Figure 12 illustre l'arbre de décision des doses implémentées en prenant l'exemple de la déclaration d'une consommation d'un biscuit au chocolat de marque spécifique.

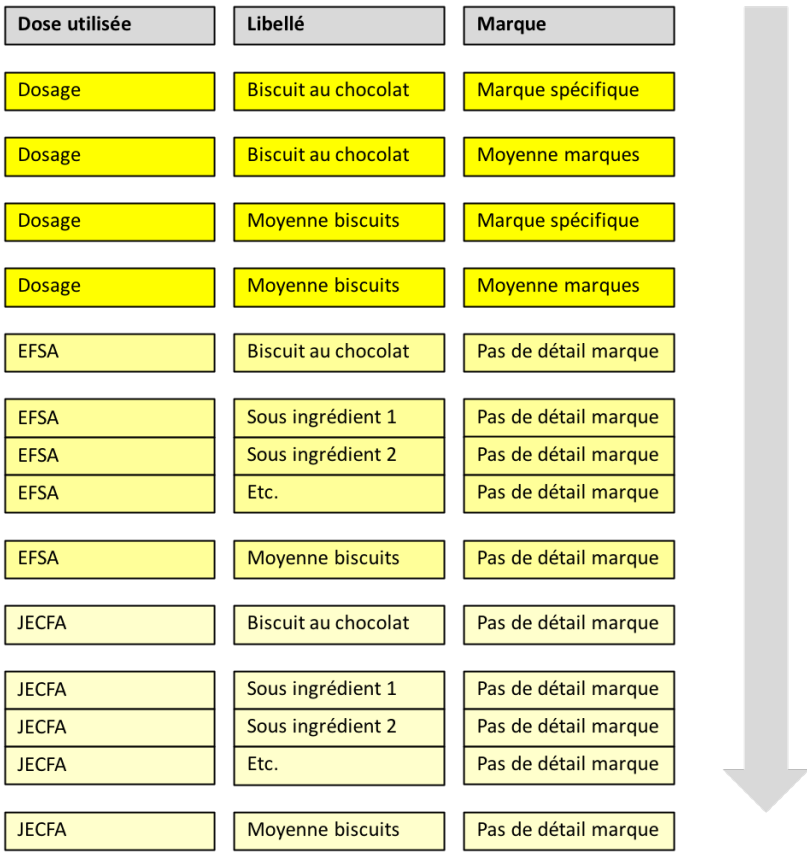


Figure 12: Arbre de décision pour l'imputation des doses d'additifs alimentaires

2.3. Estimation des apports en additifs chez les participants à l'étude NutriNet-Santé

L'apport quotidien moyen en additifs chez les participants à l'étude est ensuite calculé en moyennant les doses d'additifs obtenues pour chaque déclaration alimentaire, de la même manière que ce qui est réalisé pour les macro- et micro-nutriments, en prenant en compte l'ensemble des enquêtes recueillies les 2 premières années de suivi.

3. Méthodes statistiques utilisées

Nous présentons ici les principaux outils statistiques utilisés dans le cadre de cette thèse, avec d'une part les méthodes utilisées pour caractériser et décrire l'exposition aux additifs (substances individuelles et mélanges, au niveau des aliments sur le marché et au niveau des consommations alimentaires), et d'autre part, les analyses étiologiques qui avaient pour but d'étudier les relations entre la consommation d'additifs (ou de boissons édulcorées ou sucrées) et le risque de pathologies chroniques.

3.1. Analyses descriptives sur les (co)occurrences d'additifs et l'exposition aux mélanges

3.1.1. Redressement

Lors de la détermination de profils d'exposition aux additifs au sein de la cohorte NutriNet-Santé (analyses à visée descriptive du 2ème article de la partie 1), nous avons choisi de redresser notre échantillon sur les caractéristiques de la population française. La macro SAS "CALMAR", développée par l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques) nous a donc permis de redresser les données selon le recensement INSEE 2016 (307), en affectant des poids distincts selon le sexe et en se basant sur les variables de calage suivantes : âge, statut socio-professionnel et zone d'habitation.

3.1.2. Proportion de participants dépassant la dose journalière admissible

La toxicité de chaque additif alimentaire est évaluée par l'EFSA afin de déterminer sa DJA, qui est ensuite utilisée pour fixer les niveaux maximums autorisés dans les différents groupes d'aliments. Cependant, les additifs sans DJA spécifiée peuvent être utilisés selon le principe du *quantum satis*, c'est-à-dire sans autre limitation que les bonnes pratiques de fabrication actuelles. La proportion de participants dépassant la DJA (308), lorsque celle-ci était disponible, a été calculée pour les additif alimentaire étudiés et a été décrite dans le 2ème article de la partie 1.

3.1.3. Classification

La classification, ou "*clustering*" permet le regroupement ou la segmentation d'une base de données en clusters, de sorte que les sujets de chaque cluster soient plus étroitement liés les uns aux autres que les sujets affectés à des clusters différents. Le clustering est notamment utilisé pour établir des statistiques descriptives afin de déterminer si les données sont constituées d'un ensemble de sous-groupes distincts, chaque groupe représentant des individus ou variables aux

propriétés sensiblement différentes de celles des autres groupes. La notion de degré de similarité (ou de dissimilarité) entre les objets individuels regroupés est au cœur de tous les objectifs de l'analyse de cluster. Une méthode de clustering tente donc de regrouper les « objets statistiques » sur la base de la définition de la similarité qui lui est fournie (309).

Dans cette thèse, nous avons utilisé deux méthodes de classification :

Premièrement, l'algorithme *K-means*, destiné à des situations dans lesquelles toutes les variables sont de type quantitatif, permet de répartir les individus en K clusters. Après détermination par l'utilisateur du nombre K de classes souhaitées, l'algorithme initialise K centres de classes, tous les individus sont affectés à la classe la plus proche au sens de la distance choisie (euclidienne en principe). Enfin, l'algorithme calcule les barycentres de ces classes qui deviennent les nouveaux centres. Le procédé est itéré jusqu'à la convergence (minimisation des variances intra classes). L'algorithme s'arrête lorsque tous les individus sont regroupés dans une seule et unique classe. Pour choisir le nombre de groupes K, il est d'usage d'appliquer le clustering en faisant varier K, et de calculer la somme des carrés des écarts au centre de chaque cluster. Dans notre cas, nous avons donc recherché un coude dans la courbe de la somme des carrés pour localiser le nombre optimal de clusters (309). La fonction "*kmeans*" du package R "stats" nous a permis d'utiliser cette méthode.

La deuxième méthode de classification était le clustering de variables, qui cherche à obtenir des groupes de variables homogènes. Pour cela, nous avons utilisé la méthode développée par Marie Chavent (310), disponible dans le package R "ClustOfVar". L'algorithme vise à maximiser un critère d'homogénéité : les clusters de variables sont définis comme homogènes lorsque les variables regroupées sont fortement liées (mesurées ici par la somme des carrés des rapports de corrélations) à une variable synthétique quantitative centrale. Cette variable synthétique est la combinaison linéaire des variables du cluster : elle est définie comme la variable quantitative la plus "liée" à toutes les variables du cluster. Il s'agit d'une première composante principale générée à partir d'une analyse en composantes principales (ACP) appliquée à toutes les variables du cluster (plus précisément une PCAMIX (311), variante de l'ACP permettant de prendre en compte des variables quantitatives et qualitatives). Pour chaque cluster, un "*squared loading*" est attribué à chaque variable, correspondant à la corrélation entre la variable et la variable synthétique centrale du cluster. Un processus de « *bootstrap »* est réalisé pour évaluer la stabilité des partitions de variables et pour déterminer un nombre adéquat de clusters.

Grâce au clustering en *K-means*, il nous sera donc possible de regrouper des individus selon leur consommation d'additifs journalière (étude 2), tandis que grâce au clustering de variables, nous allons pouvoir identifier des groupes d'additifs fréquemment co-occurrents dans les produits alimentaires (étude 1).

3.1.4. La factorisation de matrices non négatives

La factorisation de matrices non négatives, ou NMF (« *Nonnegative Matrix Factorization* ») est une technique de réduction de dimension : elle a donc pour but d'approcher l'information originale d'une matrice aussi précisément que possible, mais avec un nombre réduit de composantes (312,313). Par rapport à d'autres méthodes de factorisation telles que l'ACP, sa particularité est la contrainte de valeurs non négatives (à la fois pour les données d'origine et pour les composantes produites), et le fait qu'aucune contrainte d'indépendance n'est imposée aux composantes. Par rapport à l'ACP, elle est donc particulièrement adaptée aux matrices creuses, c'est à dire les matrices contenant beaucoup de valeurs nulles. De plus, par rapport aux autres méthodes de factorisation, l'absence d'indépendance des composantes est intéressante pour l'approximation des données alimentaires car un individu peut combiner plusieurs composantes générées par la NMF, ce qui prend mieux en compte la diversité des comportements de consommation au sein d'une population (314).

Étant donné une matrice non négative A, la NMF cherche à produire des matrices de rang-k W et H telles que :

$$A \approx W H$$

Avec W et H non-négatifs et :

$$k \ll rank(A)$$

Chaque colonne de A est donc approximée par une combinaison linéaire non négative des colonnes de W (les composantes de base), où les coefficients sont donnés par la colonne correspondante de H (les coefficients de mélange).

Les algorithmes NMF estiment W et H comme un minimum local d'un problème d'optimisation avec une fonction de perte qui mesure la qualité de l'approximation, et une fonction de pénalisation optionnelle conçue pour améliorer les propriétés souhaitables sur les matrices W et H. Les algorithmes utilisés et le nombre de rangs k peuvent être déterminés après évaluation

de plusieurs mesures, telles que la qualité de l'estimation (par exemple, les résidus, la partie de la variance expliquée et la dispersion (315)) ou la stabilité après plusieurs exécutions (par exemple, le coefficient de corrélation cophénétique (316)). Il est ensuite possible d'utiliser les composantes *W* et *H* générées dans des classifications telles que les *K-means*, c'est donc ce qui a été réalisé dans l'article 2.

Dans notre cas, les Nutrinautes sont décrits par de nombreuses variables de consommation moyenne d'additifs contenant beaucoup de valeurs nulles (non consommateurs pour tel ou tel additif). La NMF a donc été utilisée pour déterminer des profils d'exposition aux additifs alimentaires. Le choix de l'algorithme a été effectué en fonction de la mesure des résidus et de la dispersion (315), et le nombre de rangs r a été déterminé selon la méthode proposée par Brunet *et al*. (316), en utilisant la plus petite valeur de r pour laquelle ce coefficient commence à décroître. La NMF a été réalisée à l'aide du package R "NMF".

3.1.5. Analyses de réseaux

L'analyse de réseau est utilisée pour étudier et visualiser l'interrelation entre des individus ou des variables. Dans cette thèse, nous avons utilisé deux méthodes d'analyses de réseaux de variables : l'une spécifique aux variables binaires, l'autre, spécifique aux variables quantitatives.

La première méthode utilisée est spécifiquement dédiée à l'estimation des structures de réseaux de variables binaires (317). Pour construire le réseau, elle cherche à estimer deux paramètres : les paramètres d'interaction qui représentent la force de l'interaction entre deux variables, et le paramètre de nœud, qui représente la disposition autonome de la variable à prendre la valeur 1, indépendamment des variables voisines. Ces paramètres sont estimés par des régressions logistiques, une variable étant régressée sur toutes les autres de manière itérative, et une pénalité $\ell 1$ (lasso) est appliquée aux paramètres de régression, en se basant sur un critère spécifique (« *Extended Bayesian Information Criterion* », EBIC) (318). Cette méthode, implémentée dans le package R "IsingFit", s'est avérée être efficace pour estimer des réseaux à partir de données binaires, et les simulations ont indiqué que la probabilité d'inclure un lien qui n'est pas présent dans le réseau est très faible.

Le deuxième type de réseaux utilisé dans le cadre de cette thèse était adapté à des données quantitatives et se basait sur les corrélations partielles. La corrélation partielle correspond au degré d'association entre deux variables, en ajustant sur les autres variables. Similairement à la première méthode, une pénalité lasso est appliquée aux paramètres de régression, en se basant

sur le critère EBIC (318), afin d'être plus strict sur le nombre de liens générés entre les variables. Cette méthode a été réalisée à l'aide du package R « *glasso* ».

Grâce à ces deux techniques, il nous a été possible dans un premier temps de visualiser de manière très synthétique les co-occurences d'additifs dans des produits alimentaires (article 1). Le réseau généré pouvait être interprété comme suit : lorsque deux additifs alimentaires sont reliés par une ligne bleue, cela signifie qu'ils sont souvent présents ensembles dans les produits alimentaires, lorsqu'ils sont reliés par une ligne rouge, cela signifie qu'ils sont rarement présents ensembles. Plus la ligne est épaisse, plus le nombre de co-occurences est élevé. Dans un deuxième temps, nous avons pu visualiser la corrélation des additifs en tant que consommation moyenne journalière par les individus (article 2). Le réseau pouvait donc être interprété de cette manière : lorsque deux additifs alimentaires sont reliés par une ligne bleue, cela signifie qu'ils sont plus consommés par les mêmes participants, lorsqu'ils sont reliés par une ligne rouge, cela signifie qu'ils sont rarement consommés par les mêmes participants. Plus le trait est gras, plus la corrélation (ou anti-corrélation) est élevée.

3.2. Analyses étiologiques

3.2.1. Imputations multiples pour données manquantes

Dans les modèles étiologiques de cette thèse (parties 2 et 3), les données manquantes ont étés traitées par imputation multiple. Cette méthode ne cherche pas à estimer chaque valeur manquante, mais plutôt à représenter un échantillon aléatoire des données manquantes, le but étant de refléter l'incertitude autour des valeurs manquantes. L'objectif est de correctement reproduire la matrice de variance/covariance qui aurait été observée si les variables n'avaient pas d'informations manquantes.

C'est la méthode d'imputation multiple MICE (« *Multiple Imputation by Chained Equations* ») qui a été utilisée en générant 20 datasets par modèle (319).

3.2.2. Modèles de Cox multi-ajustés à risques proportionnels

Pour estimer les associations entre les différentes variables d'exposition et le risque de maladies chroniques (parties 2 et 3), nous avons utilisé le modèle à risques proportionnels de Cox (320). Ce modèle dit "semi-paramétrique" ne fait aucune hypothèse concernant la distribution du risque de référence. On parle de risque proportionnel dans la mesure où le rapport de risque

instantané entre deux individus (communément appelé « *hazard ratio* », HR) est constant et ne dépend pas du temps.

La cohorte NutriNet-Santé est constituée d'entrées différées et les données sont donc tronquées à gauche. Comme le temps d'inclusion ne représente pas un événement spécifique, commun à tous les participants, qui pourrait être considéré comme un temps " zéro ", il a été décidé d'utiliser l'âge comme échelle de temps. L'utilisation du modèle de Cox avec l'âge comme échelle de temps permet de ne pas faire d'hypothèses sur le risque de base concernant l'âge. Enfin, plusieurs études ont démontré que l'utilisation du temps comme échelle de temps peut conduire à des coefficients de régression des risques proportionnels biaisés, même après ajustement sur l'âge (321–323).

Le modèle de Cox repose sur deux hypothèses qu'il est important de vérifier :

- L'hypothèse des risques proportionnels : le rapport de risque instantané entre deux individus est constant et ne dépend pas du temps. Les HR doivent donc être les mêmes à tout âge pour un même sujet.
- L'hypothèse de log-linéarité, qui veut pour une variable numérique que le HR soit identique pour toute augmentation d'une unité.

Nous avons testé graphiquement l'hypothèse des risques proportionnels en utilisant les résidus de Schoenfeld. La log-linéarité a été validée graphiquement grâce aux résidus de martingales et en utilisant des fonctions splines cubiques restreintes (324).

Dans la majorité des analyses de cette thèse, les évènements de santé incidents autres que ceux étudiés ont été censurés à la date du diagnostic : c'est ce que l'on appelle l'approche cause-spécifique, qui permet de prendre en compte ces évènements compétitifs. Les modèles de Fine & Gray constituent une autre approche : au lieu de voir leur suivi arrêté, les sujets subissant un évènement compétitif participent toujours au modèle avec un poids décroissant au cours du temps. On estime alors des rapports de risque de "sous-distribution" (« *subdistribution hazard ratio* », sHR), qui peuvent être interprétés comme la variation du taux d'évènement en fonction de l'exposition, chez des patients qui sont soit sans événement, soit qui ont subi un événement concurrent (325,326).

Comme les ajustements, les modélisations des variables d'exposition ainsi que les différentes analyses de sensibilité étaient variables selon les différents objectifs de la thèse, ces éléments seront présentés ci-après dans les parties correspondantes à chaque étude réalisée.

Pour les modèles sur le cancer du sein, des stratifications pré/post ménopause ont été réalisées. Pour celles-ci, les femmes ont contribué au "modèle préménopause" jusqu'à leur âge de ménopause et au "modèle post-ménopause" à partir de leur âge de ménopause.

3.2.3. Régressions linéaires multi-ajustées

Les mesures clinico-biologiques prises dans le cadre du projet « Biobanque NutriNet-Santé » ne sont pas répétées au cours du temps, ainsi, pour leur utilisation en tant que variable réponse, nous avons utilisé des modèles de régression linéaire multiple. Nous avons donc pu étudier dans l'article 3 les relations entre quartiles de consommation de boissons sucrées/édulcorées et l'indice d'adiposité viscérale, en ajustant sur les facteurs de confusion suivants : âge, sexe, apport énergétique sans alcool, apport en sucre provenant d'autres sources alimentaires, consommation d'alcool, IMC, activité physique, tabagisme, nombre d'enregistrements alimentaires et niveau d'éducation.

PARTIE 1 : ÉVALUATION DE L'EXPOSITION AUX ADDITIFS ALIMENTAIRES EN POPULATION GÉNÉRALE

Dans cette partie, nous avons d'abord étudié la répartition et les co-occurences des additifs dans les produits alimentaires du marché Français, en se basant sur la base de données Open Food Facts. Nous avons ensuite étudié les consommations quotidiennes d'une large gamme d'additifs chez les participants de NutriNet-Santé, en identifiant et décrivant les profils d'exposition à des mélanges d'additifs.

1. Étude de la répartition et des co-occurences d'additifs au sein de produits alimentaires du marché Français

Eloi Chazelas, Mélanie Deschasaux, Bernard Srour, Emmanuelle Kesse-Guyot, Chantal Julia, Benjamin Alles, Nathalie Druesne-Pecollo, Pilar Galan, Serge Hercberg, Paule Latino-Martel, Younes Esseddik, Fabien Szabo, Pierre Slamich, Stéphane Gigandet, Mathilde Touvier.

Food additives: distribution and co-occurrence in 126,000 food products of the French market. 2020. Scientific Reports.

https://doi.org/10.1038/s41598-020-60948-w

L'article issu de ces analyses est présenté en Annexe 2.

1.1. Contexte et but de l'étude

La répartition des additifs dans les aliments présents sur le marché français a été peu étudiée. Afin d'ouvrir la voie à des études étiologiques, il est essentiel de documenter quels sont les additifs alimentaires les plus répandus et dans quelles catégories d'aliments ils sont le plus susceptibles d'être trouvés. De plus, l'étude de leur co-occurrences dans les aliments permettra d'identifier les différents mélanges d'additifs auxquels les consommateurs sont susceptibles d'être exposés.

Ainsi, les objectifs de ce travail étaient 1) d'étudier la distribution des additifs dans une base de données à grande échelle de produits alimentaires et de boissons disponibles sur le marché français et 2) d'identifier les mélanges d'additifs fréquemment co-occurrents dans les produits alimentaires, soulevant ainsi la question des effets cocktail potentiels.

1.2. Méthodes

La base de données Open Food Facts a été utilisée pour récupérer la composition des produits alimentaires. Les données ont été extraites le 10 avril 2019. Les doublons correspondant à des formats différents ont été supprimés pour les produits de même marque et de même composition (ex. un même yaourt vendu par 4 ou par 8 pots). Tous les produits commercialisés en France dont la liste des ingrédients était disponible ont été inclus (n=126 556) et les informations correspondantes sur la présence et la nature des additifs alimentaires ont été extraites pour chaque aliment ou boisson.

Nous avons calculé le pourcentage de produits alimentaires dans chaque catégorie d'aliments, le pourcentage de produits alimentaires contenant au moins un, deux, trois, etc. additifs, le pourcentage de produits alimentaires contenant au moins un additif par catégorie d'aliments, et le nombre de produits alimentaires contenant chaque additif alimentaire.

Afin d'évaluer leur co-occurrence dans les produits alimentaires et les boissons, le clustering des variables d'additifs alimentaires a été effectué selon la méthode "ClustOfVar" (décrite page 81). Chaque produit alimentaire (n=126 556) a été décrit par la présence/absence de chaque additif alimentaire (141 variables binaires, après exclusion des additifs présents dans moins de 100 produits). Pour chaque cluster, les produits dont la variable synthétique était la plus élevée (>99e percentile de la distribution) ont été mis en évidence pour illustrer les aliments qui étaient les plus grands vecteurs d'additifs alimentaires de ce cluster (c'est-à-dire les plus « emblématiques » de ce cluster).

Afin de visualiser la cooccurrence des additifs alimentaires et de confirmer les informations fournies par le regroupement des variables par une méthode complémentaire, une analyse de réseau spécifiquement adaptée aux variables binaires a été réalisée (méthode décrite page 83). Pour une meilleure visibilité, le réseau a été généré pour les 50 additifs alimentaires les plus présents dans les produits alimentaires, et les additifs ont été colorés selon les clusters définis par la méthode de clustering.

Le Nutri-Score (présent pour 84,8% des produits) a également été utilisé pour décrire la qualité nutritionnelle globale des aliments.

1.3. Résultats

Sur 126 556 produits, les catégories alimentaires les plus représentées étaient les biscuits et gâteaux (8,3%), les plats préparés (7,7%), les sucreries (6,9%), les charcuteries (4,4%), le fromage (4,3%), le lait et les yaourts (3,9%), les produits céréaliers (3,9%) et les assaisonnements et sauces (3,7%). Au total, 329 additifs ont été trouvés dans la base de données, dont 141 étaient présents dans au moins 100 produits alimentaires. Globalement, 53,8% des aliments ou boissons (68 110/126 556) contenaient au moins un additif alimentaire ; 17,8% en contenaient un, 11,6% deux, 7,8% trois, 5,3% quatre et 11,3% cinq ou plus. Pratiquement toutes les boissons édulcorées (99,4%), 95,0% des glaces, 88,7% des sandwichs industriels et 87,1% des biscuits et gâteaux contenaient au moins un additif.

Le nombre de produits contenant chaque additif alimentaire est présenté dans la Figure 13 pour les 50 additifs les plus répandus. Les additifs les plus fréquemment utilisés étaient l'acide citrique, les lécithines et les amidons modifiés (présents dans plus de 10 000 produits). Parmi les 50 premiers figurent également le nitrite de sodium, le nitrate de potassium, les carraghénanes, le glutamate monosodique, le caramel de sulfite d'ammonium, l'acésulfame K, le sucralose, les (di/tri/poly) phosphates, les mono- et diglycérides d'acides gras, le sorbate de potassium, le colorant cochenille, le métabisulfite de potassium, l'alginate de sodium, la bixine et la carboxyméthylcellulose de sodium.

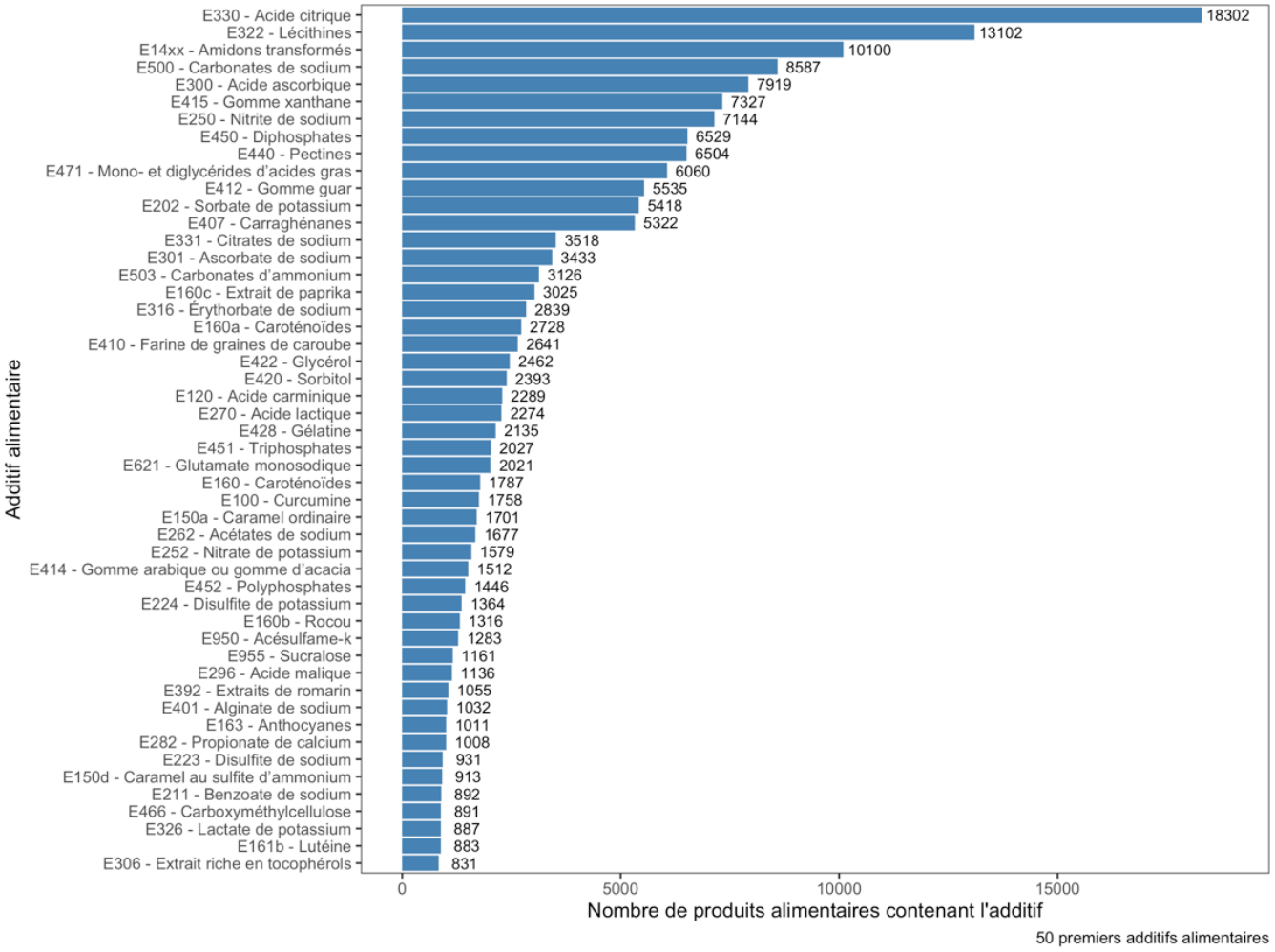


Figure 13 : Nombre de produits alimentaires contenant chaque additif, base de données Open Food Facts (n=126 556 produits), France 2019

Six clusters d'additifs ont été extraits. La Figure 14 illustre les différents clusters en listant les additifs principaux ainsi que leurs principaux vecteurs. La liste exhaustive des additifs de chaque cluster est présentée dans l'article issu de ces résultats (Annexe 2), ainsi que la table

présentant les 50 produits les plus caractéristiques de chaque cluster, c'est-à-dire ceux dont la variable synthétique du cluster est la plus élevée.

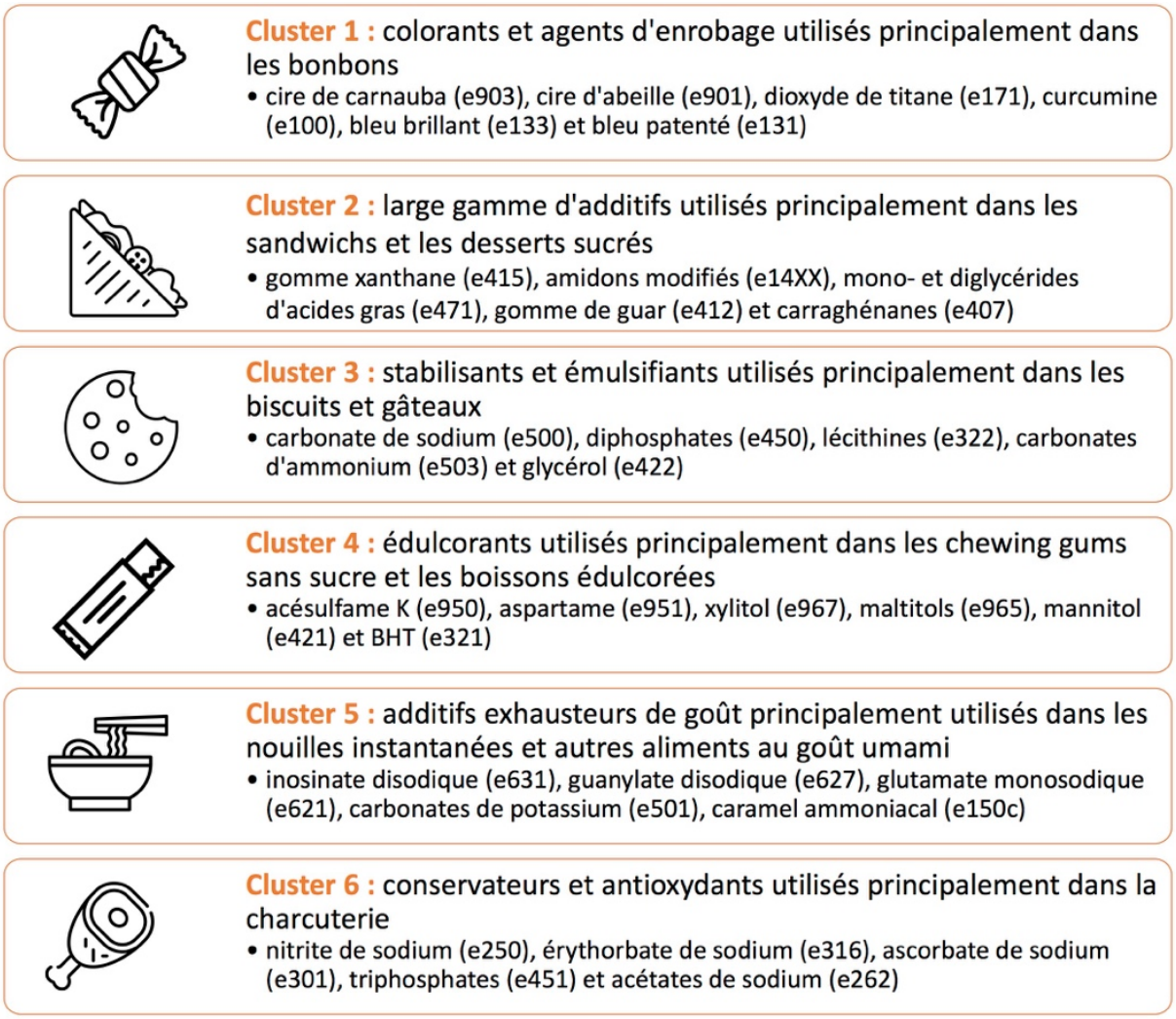


Figure 14 : Clusters d'additifs fréquemment co-occurrents, générés par clustering de variables, Open Food Facts (n=126 556 produits), France 2019

L'analyse de réseau a également permis d'illustrer la co-occurrence des additifs alimentaires (Figure 15) et a confirmé les clusters décrits ici.

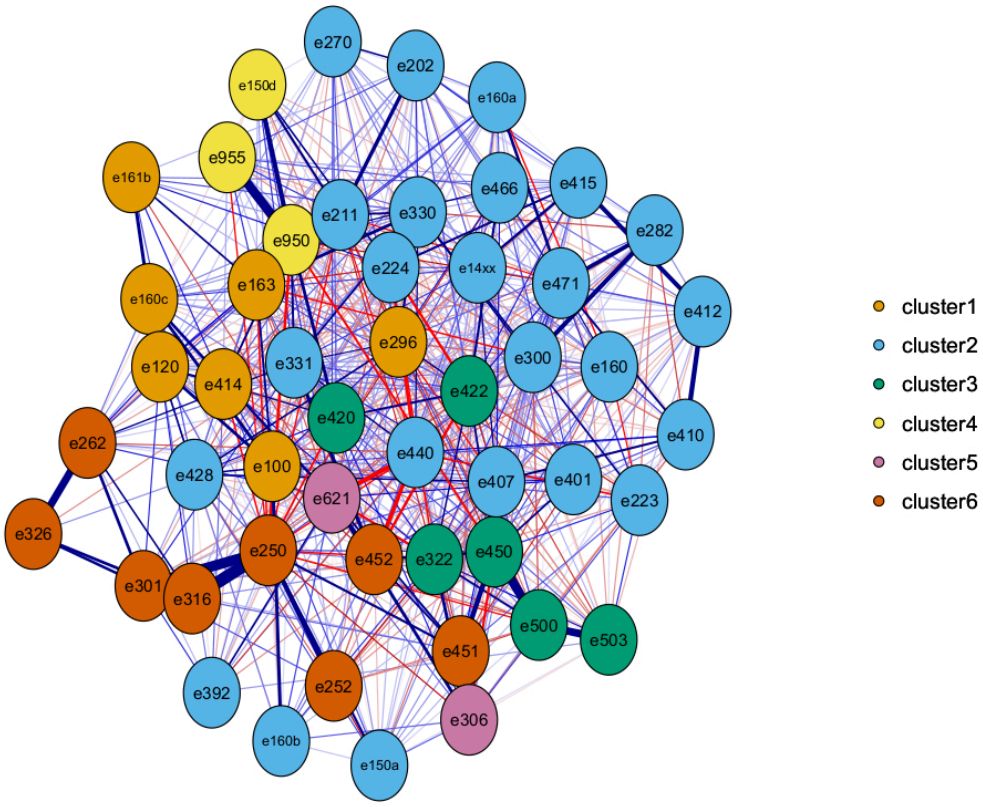


Figure 15: Réseau des additifs fréquemment co-occurrents dans les produits alimentaires généré par la méthode eLasso*, base de données Open Food Facts, France 2019.*

Les clusters ont été décrits comme suit :

Cluster 1 : colorants et agents de glaçage principalement utilisés dans les sucreries (n=24 additifs).

Ce cluster était principalement représenté par la cire de carnauba (utilisée pour produire une finition brillante), la cire d'abeille (agent de glaçage), le dioxyde de titane (colorant), la curcumine (colorant), le bleu brillant FCF et le bleu patenté V (colorant). Les aliments les plus représentatifs de ce cluster (99e percentile du score du cluster 1) étaient les sucreries. La répartition de leur Nutri-Score était de 0,6% A, 14,0% B, 6,0% C, 56,2% D, 23,2% E.

Cluster 2 : large gamme d'additifs utilisés principalement dans les sandwichs et les desserts sucrés (n=61 additifs)

Ce cluster était principalement représenté par la gomme xanthane, les amidons modifiés, les mono- et diglycérides d'acides gras, la gomme de guar, les carraghénanes ainsi que l'acide

citrique. Ils ont un large éventail de rôles, tels que les émulsifiants, les stabilisants, les colorants, les antioxydants et sont utilisés dans une grande variété de produits. Les aliments les plus représentatifs de ce groupe (99e percentile) étaient les sandwichs et les desserts sucrés. La répartition de leur Nutri-Score était de 3,6% A, 9,2% B, 24,7% C, 49,9% D, 12,6% E.

Cluster 3 : stabilisants et émulsifiants principalement utilisés dans les biscuits et les gâteaux (n=13 additifs)

Ce cluster est principalement représenté par le carbonate de sodium, les diphosphates, les lécithines, les carbonates d'ammonium et le glycérol. Ces additifs sont principalement utilisés comme régulateurs d'acidité, stabilisants et émulsifiants. Les aliments les plus représentatifs de ce cluster (99e percentile) étaient les biscuits et les gâteaux. La distribution de leur Nutri-Score était de 0,2% A, 3,5% B, 5,4% C, 46,0% D, 44,9% E.

Cluster 4 : édulcorants principalement utilisés dans les chewing-gums sans sucre et les boissons édulcorées (n=19 additifs)

Ce cluster est principalement représenté par des édulcorants tels que l'acésulfame K, l'aspartame, le xylitol, les maltitols, le mannitol et l'antioxydant hydroxytoluène butylé (BHT). Les aliments les plus représentatifs de ce cluster (99e percentile) étaient les sucreries (principalement les chewing-gums avec édulcorants) et les boissons édulcorées. La répartition de leur Nutri-Score était de 13,1% A, 43,6% B, 20,3% C, 17,2% D, 5,8% E.

Cluster 5 : additifs exhausteurs de goût principalement utilisés dans les nouilles instantanées et autres aliments au goût umami (n=13 additifs)

Ce cluster est représenté par les exhausteurs de goût inosinate disodique, guanylate disodique et glutamate monosodique, utilisés en synergie pour donner le goût umami, ainsi que par les carbonates de potassium, les 5'-ribonucléotides disodiques et le caramel d'ammonium. Les aliments les plus représentatifs de ce cluster (99e percentile) étaient les plats préparés (principalement des nouilles instantanées) et les produits apéritifs (principalement des chips salées). La répartition de leur Nutri-Score était de 4,3% A, 10,8% B, 21,5% C, 42,1% D, 21,3% E.

Cluster 6 : conservateurs et antioxydants principalement utilisés dans la charcuterie (n=11 additifs)

Ce cluster est principalement représenté par le nitrite de sodium, l'érythorbate de sodium, l'ascorbate de sodium, les triphosphates et les acétates de sodium. Le nitrite de sodium est un conservateur utilisé dans une grande variété de charcuteries. Il peut être utilisé avec l'érythorbate de sodium, qui augmente la vitesse à laquelle le nitrite se réduit en oxyde nitrique. Les aliments les plus représentatifs de ce cluster (99e percentile) étaient la charcuterie et les plats composés contenant de la charcuterie. La distribution de leur Nutri-Score était de 2,8% A, 9,1% B, 20,2% C, 42,5% D, 25,4% E.

1.4. Discussion et comparaison avec la littérature

Cette étude a fourni pour la première fois une vue d'ensemble de la répartition et des co-occurrences d'additifs dans 126 556 produits alimentaires disponibles sur le marché français. Les additifs étaient présents dans 53,8% des produits et couvraient une grande variété de catégories, ce qui illustre leur utilisation importante dans les produits manufacturés français. Plus de 10% des produits contenaient 5 additifs ou plus. Nous avons identifié 6 clusters d'additifs fréquemment co-occurrents dans les produits alimentaires, que l'on a confirmés par analyse de réseau. Ces clusters correspondent aux additifs que l'on trouve généralement dans 1) les sucreries, 2) les sandwichs et les desserts sucrés, 3) les biscuits et les gâteaux, 4) les chewing-gums sans sucre et les boissons édulcorées, 5) les nouilles instantanées et autres aliments au goût umami, et 6) les charcuteries. Les additifs les plus fréquemment utilisés étaient l'acide citrique, les lécithines et les amidons modifiés (>10 000 produits). Parmi les 50 premiers additifs figuraient aussi le nitrite de sodium, le nitrate de potassium, les carraghénanes, le glutamate monosodique, le caramel au sulfite d'ammonium, l'acésulfame K, le sucralose, les (di/tri/poly) phosphates, les mono- et diglycérides d'acides gras, le sorbate de potassium, la cochenille, le métabisulfite de potassium, l'alginate de sodium, la bixine et le carboxyméthylcellulose de sodium.

La récente étude menée par l'Oqali a évalué la fréquence d'utilisation de certains additifs et leur évolution entre 2012 et 2018 dans une sélection de produits alimentaires (64). Les additifs les plus fréquemment utilisés étaient cohérents avec notre étude (par exemple, l'acide citrique, les amidons modifiés et les lécithines étaient parmi les 3 premiers, et l'acésulfame K était l'édulcorant le plus utilisé). Leur rapport suggère une diminution de l'utilisation des additifs alimentaires depuis 2012 dans la moitié des catégories d'aliments étudiées, mais une augmentation de certains additifs alimentaires comme les caroténoïdes utilisés comme colorants mais aussi certains édulcorants (sirop de sorbitol, sucralose dans les boissons sucrées),

et les sulfites dans les produits apéritifs et certaines sauces. En comparaison, notre étude s'appuie sur un échantillon plus large de produits présents sur le marché français (126 556 contre 30 125) et couvre tous les groupes d'aliments, alors que certaines catégories comme les bonbons, les chewing-gums et autres confiseries n'étaient pas analysées dans le rapport de l'Oqali.

Les deux méthodes utilisées pour identifier les additifs fréquemment co-occurrents dans les produits alimentaires se sont révélées complémentaires. Dans le réseau, les liens représentent des dépendances conditionnelles : s'il existe un lien entre les additifs X1 et X2, ils sont liés même après ajustement de toutes les autres connexions du réseau. Si deux variables X2 et X3 ne sont pas connectées dans la représentation du réseau, cela signifie qu'elles ne sont pas directement liées, mais qu'elles peuvent être corrélées en partageant des connexions avec d'autres variables du réseau. Lorsqu'elle est conditionnée par toutes les autres variables, la relation entre X2 et X3 disparaît - elle est expliquée par les autres variables. D'autre part, la méthode de classification regroupe les variables qui sont fortement liées les unes aux autres (directement ou indirectement) sans ajuster sur les autres variables, car ce n'est pas le but d'une méthode de classification. Malgré de légères divergences dues à ces différences de concept, les deux méthodes ont fourni des résultats globalement cohérents, comme le montre la coloration du réseau en fonction des clusters générés par la méthode de classification (Figure 15).

Chaque cluster d'additifs est présent dans plusieurs grands secteurs alimentaires. Parmi les clusters d'additifs fréquemment présents dans les produits alimentaires identifiés dans cette étude, 2 clusters se trouvaient principalement dans des produits salés (nouilles instantanées et charcuterie) et 3 clusters se trouvaient principalement dans des produits sucrés (bonbons ; chewing-gums sans sucre et boissons édulcorées ; biscuits et gâteaux). Les additifs qui constituaient chaque cluster avaient parfois des propriétés complémentaires. Par exemple, dans le cluster 3, les principaux additifs étaient le carbonate de sodium, les diphosphates, les carbonates d'ammonium et le glycérol qui sont largement utilisés dans les biscuits et les gâteaux comme régulateurs d'acidité, stabilisants et émulsifiants.

Plus de 10% des produits manufacturés contenaient 5 additifs ou plus. Il est donc probable que les consommateurs soient donc régulièrement exposés à des mélanges d'additifs. Par exemple, les 3 premiers additifs alimentaires du cluster 3 (carbonate de sodium, diphosphates et lécithines) sont co-occurrents dans 1 667 produits, principalement des biscuits très populaires. De même, les trois premiers additifs du cluster 4 (acésulfame K, aspartame et xylitol) sont

présents dans 87 produits de notre échantillon, dont certains chewing-gums sans sucre très populaires.

En conclusion, cette étude illustre la répartition des additifs dans les aliments disponibles sur le marché français et nous a permis d'identifier 6 clusters d'additifs fréquemment co-occurrents. Il est essentiel que les bases de données de composition des aliments comme Open Food Facts restent en accès libre et gratuit afin de garantir la transparence pour les consommateurs et pour les chercheurs, permettant ainsi de suivre les tendances d'utilisation des additifs et de réaliser des études étiologiques.

2. Détermination de l'exposition aux additifs alimentaires au sein de la cohorte NutriNet-Santé

Eloi Chazelas, Nathalie Druesne-Pecollo, Younes Esseddik, Fabien Szabo de Edelenyi, Cédric Agaesse, Alexandre De Sa, Rebecca Lutchia, Pauline Rebouillat, Bernard Srour, Charlotte Debras, Gaëlle Wendeu-Foyet, Inge Huybrecht, Fabrice Pierre, Xavier Coumoul, Chantal Julia, Emmanuelle Kesse-Guyot, Benjamin Allès, Pilar Galan, Serge Hercberg, Mélanie Deschasaux-Tanguy, Mathilde Touvier.

Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort. 2021. Scientific Reports.

En cours de publication.

L'article issu de ces analyses est présenté en Annexe 3.

2.1. Contexte et but de l'étude

Nous venons d'illustrer la distribution et les co-occurrences des additifs dans la base de données de produits alimentaires Open Food Facts. Les additifs étaient très répandus, en effet, plus de 50% des produits contenaient au moins 1 additif et 11,3% au moins 5. Or, les profils d'exposition aux mélanges d'additifs chez l'homme sont peu documentés.

En préalable à de futures études étiologiques, ce travail visait donc 1) à estimer la consommation quotidienne moyenne d'une large gamme d'additifs chez les participants de la cohorte NutriNet-Santé et 2) à identifier les principaux mélanges d'additifs consommés et à décrire les profils correspondants de consommateurs en termes de caractéristiques socio-démographiques, de consommation d'additifs et d'aliments.

2.2. Méthodes

Nous avons étudié ici la consommation moyenne journalière d'additifs chez les participants de NutriNet-Santé. 132 222 participants disposaient d'au moins deux enregistrements alimentaires de 24 heures au cours des deux premières années de suivi. Après exclusion des sous-déclarants, 106 489 participants (69% de femmes) ont été inclus dans les analyses.

Pour certains couples additif/aliment, aucune donnée de dose n'a pu être recensée (cependant, il s'agissait surtout de certains additifs consommés par moins de 10% des participants). Ainsi, seuls les additifs pour lesquels >80% des déclarations ont pu être associées à une dose ont été

retenus pour l'analyse (soit 90 additifs). Pour ceux-ci, les doses manquantes ont été imputées en prenant la dose moyenne dans tous les produits alimentaires contenant l'additif en question.

Les analyses descriptives ont été redressées selon les caractéristiques de la population française (recensement INSEE 2016 (307), méthode décrite page 80). Les consommations de chaque additif alimentaire ont été décrites en mg par jour ainsi qu'en mg/kg de poids corporel par jour (% de consommateurs, moyenne, écart-type, médiane, 95e percentile, proportion de participants dépassant la DJA). Pour évaluer la variation dans les expositions qui aurait pu être causée par les reformulations sur une période de 10 ans, les 50 additifs alimentaires les plus consommés ont été comparés entre 3 périodes différentes dans une analyse de sensibilité (2009-2013 / 2013-2017 / 2017-2020).

Les Nutrinautes sont décrits par desvariables de consommation moyenne d'additifs contenant beaucoup de valeurs nulles (non consommateurs pour tel ou tel additif). La NMF a donc été utilisée comme méthode de réduction de dimension pour déterminer des profils d'exposition aux additifs. Ensuite, les scores issus des composantes de la NMF ont été centré-réduits et introduits dans un processus de classification *K-means* (méthodes décrites pages 81-82). Les clusters de participants ont été décrits en termes de caractéristiques sociodémographiques, de consommation d'additifs alimentaires et de consommation d'aliments. En ce qui concerne la consommation d'aliments et d'additifs alimentaires, des moyennes ajustées en fonction de l'apport énergétique et du nombre d'enregistrements alimentaires de 24h ont été calculées. Les comparaisons entre clusters ont été effectuées par des tests du Chi-deux ou par régression linéaire, selon si les variables comparées étaient qualitatives ou quantitatives. Un réseau se basant sur les corrélations partielles entre additifs a aussi été généré, permettant de visualiser quels additifs sont plus fréquemment consommés par les mêmes participants.

2.3. Résultats

L'âge moyen à l'inclusion était de 42,9 ans (ET=16,1) et le nombre moyen d'enregistrements alimentaires par participant était de 5,6 (ET=3,1). Le Tableau 3 présente les consommations moyennes et médianes, par pourcentage de consommateurs de chaque additif. Quarante-huit additifs étaient consommés par plus de 10% des participants, les amidons modifiés et l'acide citrique étant consommés par plus de 90%. Les 50 premiers additifs comprenaient également plusieurs additifs dont des effets néfastes sur la santé ont été suggérés par des études expérimentales : lécithines (86,6% des consommateurs), mono- et diglycérides d'acides gras

(78,1%), carraghénanes (77,5%), nitrites de sodium (73. 9%), les di-, tri- et polyphosphates (70,1%), le sorbate de potassium (65,8%), le métabisulfite de potassium (44,8%), l'acésulfame K (34,0%), la cochenille (33,9%), le nitrate de potassium (31,6%), le caramel au sulfite d'ammonium (28,8%), le glutamate monosodique (15,1%) et le sucralose (13,5%). Très peu de changements ont été observés lorsque le classement des 50 premiers additifs était généré pour trois périodes différentes (2009-2013, 2013-2017, 2017-2020, Annexe 3).

Tableau 3 : Description des consommations des 90 additifs alimentaires sélectionnés, cohorte NutriNet-Santé, France 2009-2020 (N=106 489)

Additif alimentaire	Pourcentage de consommateurs	Médiane (mg/jour)	95e percentile (mg/jour)	Moyenne (ET) (mg/jour)	Médiane (mg/kg poids corporel/jour)	95e percentile (mg/kg poids corporel/jour)	Moyenne (ET) (mg/kg poids corporel/jour)	DJA (mg/kg poids corporel/jour)	% de participants dépassant la DJA (population complète)	% de participants dépassant la DJA (parmi les consommateurs de l'additif)
E14xx - Amidons transformés	91,48	1304,66	4270,38	1596,45	19,81	66,42	24,33 (21,84)	NA	NA	NA
E330 - Acide citrique	91,15	1380,84	6193,84	1956,51	20,71	95,19	29,84 (34,31)	NA	NA	NA
E322 - Lécithines	86,57	35,36	168,33	53,94 (71,99)	0,53	2,64	0,83 (1,1)	NA	NA	NA
E300 - Acide ascorbique	80,56	6,33	62,95	15,85 (32,85)	0,10	0,99	0,25 (0,53)	NA	NA	NA
E415 - Gomme xanthane	79,74	303,60	1401,31	439,26 (508,65)	4,63	21,08	6,62 (7,62)	NA	NA	NA
E440 - Pectines	78,98	111,49	697,01	199,74 (301,9)	1,71	10,62	3,04 (4,63)	NA	NA	NA
E471 - Mono- et diglycérides d'acides gras	78,07	101,90	547,24	160,8 (197,42)	1,54	8,39	2,44 (2,98)	NA	NA	NA
E407 - Carraghénanes	77,51	18,96	179,01	46,55 (69,88)	0,29	2,70	0,71 (1,07)	75	0	0
E250 - Nitrite de sodium	73,93	0,12	0,93	0,28 (0,84)	0,00	0,01	0 (0,01)	0,07	0,45	0,61
E412 - Gomme guar	71,00	187,45	1070,91	310,41 (399,22)	2,86	16,13	4,66 (5,93)	NA	NA	NA
E500 - Carbonates de sodium	67,10	560,00	4950,00	1267,46	8,51	76,73	19,62 (29,73)	NA	NA	NA
E202 - Sorbate de potassium	65,81	6,40	80,51	19,44 (34,03)	0,10	1,22	0,29 (0,5)	3	0,15	0,23
E450 - Diphosphates	64,36	62,86	715,67	178,33 (308,05)	0,95	11,15	2,74 (4,67)	40	0,02	0,03
E316 - Érythorbate de sodium	50,03	0,00	32,19	6,67 (14,69)	0,00	0,46	0,1 (0,22)	6	0	0
E301 - Ascorbate de sodium	49,36	0,00	29,04	6,57 (12,18)	0,00	0,43	0,1 (0,18)	NA	NA	NA
E160c - Extrait de paprika	49,10	0,00	0,86	0,17 (0,38)	0,00	0,01	0 (0,01)	24	0	0
E331 - Citrates de sodium	45,17	0,00	401,79	84,22 (218,57)	0,00	5,91	1,26 (3,24)	NA	NA	NA
E224 - Disulfite de potassium	44,80	0,00	8,22	1,48 (5,01)	0,00	0,13	0,02 (0,07)	0,7	0,11	0,24
E503 - Carbonates d'ammonium	43,60	0,00	2380,00	484,99 (1091,59)	0,00	36,54	7,42 (16,22)	NA	NA	NA
E160a - Caroténoïdes	43,53	0,00	13,47	2,16 (8,71)	0,00	0,21	0,03 (0,13)	NA	NA	NA
E950 - Acésulfame-k	33,99	0,00	22,93	4,31 (14,26)	0,00	0,33	0,06 (0,21)	NA	NA	NA
E270 - Acide lactique	33,88	0,00	10,61	1,87 (5,03)	0,00	0,16	0,03 (0,08)	NA	NA	NA
E120 - Acide carminique	33,87	0,00	1,74	0,33 (1,33)	0,00	0,03	0,01 (0,02)	5	0	0
E100 - Curcumine	33,20	0,00	6,16	0,94 (3,45)	0,00	0,09	0,01 (0,05)	NA	NA	NA
E252 - Nitrate de potassium	31,64	0,00	0,93	0,18 (0,43)	0,00	0,01	0 (0,01)	3,7	0	0
E150d - Caramel au sulfite d'ammonium	28,79	0,00	588,54	100,38 (337,42)	0,00	8,73	1,49 (5,02)	300	0	0
E420 - Sorbitol	27,96	0,00	274,73	48,19 (155,44)	0,00	4,05	0,74 (2,36)	NA	NA	NA
E951 - Aspartame	27,73	0,00	49,92	8,63 (30,58)	0,00	0,72	0,13 (0,47)	40	0	0
E422 - Glycérol	25,49	0,00	809,46	143,92 (509,56)	0,00	12,70	2,24 (7,73)	NA	NA	NA
E161b - Lutéine	25,34	0,00	0,71	0,42 (3,44)	0,00	0,01	0,01 (0,05)	1	0,05	0,18
E392 - Extraits de romarin	23,52	0,00	6,10	0,94 (2,94)	0,00	0,09	0,01 (0,04)	0,3	0,32	1,36
E282 - Propionate de calcium	23,16	0,00	57,52	9,89 (29,18)	0,00	0,92	0,15 (0,45)	NA	NA	NA
E150a - Caramel ordinaire	22,88	0,00	47,98	7,54 (32,57)	0,00	0,73	0,11 (0,49)	300	0	0
E451 - Triphosphates	22,19	0,00	274,34	46,88 (150,79)	0,00	4,18	0,69 (2,24)	40	0,02	0,02
E452 - Polyphosphates	21,11	0,00	178,57	36,18 (170,87)	0,00	2,65	0,54 (2,57)	40	0,02	0,03
E338 - Acide phosphorique	20,11	0,00	76,83	12,71 (44,6)	0,00	1,15	0,19 (0,66)	NA	NA	NA
E160b - Rocou	19,53	0,00	0,49	0,07 (0,28)	0,00	0,01	0 (0)	0,3	0	0
E220 - Anhydride sulfureux	16,56	0,00	0,47	0,14 (1,17)	0,00	0,01	0 (0,02)	0,7	0,01	0,03
E1442 - Phosphate de diamidon hydroxypropyle	15,67	0,00	386,90	55,7 (194,75)	0,00	5,72	0,85 (3,08)	NA	NA	NA
E472e - Esters monoacétyltartriques et diacétyltartriques des mono- et diglycérides d'acides gras	15,34	0,00	92,86	15,04 (61,38)	0,00	1,44	0,23 (0,95)	NA	NA	NA
E621 - Glutamate monosodique	15,08	0,00	4605,45	2364,55	0,00	72,11	36,47 (310,27)	30	7,07	46,74
E341 - Phosphates de calcium	14,06	0,00	91,05	23,51 (204,58)	0,00	1,39	0,38 (3,4)	40	0,1	0,71
E476 - Polyricinoléate de polyglycérol	13,81	0,00	21,43	3,47 (16,14)	0,00	0,31	0,05 (0,25)	25	0	0
E955 - Sucralose	13,46	0,00	6,50	1,61 (15,1)	0,00	0,10	0,02 (0,24)	NA	NA	NA
E163 - Anthocyanes	12,28	0,00	7,14	1,25 (7,04)	0,00	0,11	0,02 (0,11)	NA	NA	NA
E306 - Extrait riche en tocophérols	11,12	0,00	0,45	0,08 (0,39)	0,00	0,01	0 (0,01)	NA	NA	NA
E150c - Caramel ammoniacal	10,39	0,00	26,79	6,04 (40,08)	0,00	0,41	0,09 (0,62)	300	0	0
E442 - Phosphatides d'ammonium	10,38	0,00	10,71	4,46 (27,84)	0,00	0,17	0,07 (0,43)	30	0	0
E481 - Stéaroyl-2-lactylates	9,77	0,00	30,48	6,01 (32,42)	0,00	0,47	0,09 (0,51)	22	0	0
E340 - Phosphates de potassium	7,14	0,00	1,07	2,72 (44,61)	0,00	0,02	0,04 (0,75)	40	0,01	0,09

E200 - Acide sorbique	6,20	0,00	1,97	0,87 (5,5)	0,00	0,03	0,01 (0,09)	3	0	0,06
E334 - Acide tartrique	5,86	0,00	2,38	1,34 (13,65)	0,00	0,03	0,02 (0,21)	NA	NA	NA
E133 - Bleu brillant fcf	5,56	0,00	0,00	0,15 (1,67)	0,00	0,00	0 (0,03)	6	0	0
E172 - Oxydes et hydroxydes de fer	5,16	0,00	0,02	0,53 (3,87)	0,00	0,00	0,01 (0,06)	0,5	0,23	4,4
E385 - Éthylène diamine tétra-acétate de calcium	5,07	0,00	0,00	0,02 (0,11)	0,00	0,00	0 (0)	NA	NA	NA
E339 - Phosphates de sodium	4,80	0,00	0,00	3,17 (25,42)	0,00	0,00	0,05 (0,4)	40	0	0,02
E475 - Esters polyglycériques d'acides gras	4,26	0,00	0,00	7,3 (55,9)	0,00	0,00	0,11 (0,88)	NA	NA	NA
E223 - Disulfite de sodium	4,17	0,00	0,00	0,42 (4,08)	0,00	0,00	0,01 (0,06)	0,7	0,18	4,35
E211 - Benzoate de sodium	4,02	0,00	0,00	0,4 (5,69)	0,00	0,00	0,01 (0,1)	5	0	0,05
E960 - Glycosides de stéviol	3,48	0,00	0,00	0,09 (1,44)	0,00	0,00	0 (0,02)	NA	NA	NA
E102 - Tartrazine	3,23	0,00	0,00	0,16 (1,28)	0,00	0,00	0 (0,02)	NA	NA	NA
E131 - Bleu patenté v	3,16	0,00	0,00	0,01 (0,34)	0,00	0,00	0 (0,01)	NA	NA	NA
E473 - Sucroesters d’acides gras	3,15	0,00	0,00	1,12 (11,27)	0,00	0,00	0,02 (0,18)	40	0	0
E150 - Caramel	2,93	0,00	0,00	39,03 (670,33)	0,00	0,00	0,58 (9,48)	300	0,01	0,42
E234 - Nisine	2,24	0,00	0,00	0 (0,01)	0,00	0,00	0 (0)	1	0	0
E954 - Saccharine et ses sels	2,11	0,00	0,00	0,43 (8)	0,00	0,00	0,01 (0,13)	NA	NA	NA
E160e - Apocaroténal-8	1,90	0,00	0,00	0,02 (0,31)	0,00	0,00	0 (0)	0,05	0,13	6,95
E472 - Esters d'acides gras alimentaires	1,87	0,00	0,00	5,61 (56,47)	0,00	0,00	0,09 (0,85)	NA	NA	NA
E304 - Esters d’acides gras de l’acide ascorbique	1,86	0,00	0,00	0,19 (3,81)	0,00	0,00	0 (0,06)	NA	NA	NA
E445 - Esters glycériques de résine de bois	1,80	0,00	0,00	0,14 (1,73)	0,00	0,00	0 (0,03)	12,5	0	0
E110 - Jaune orangé s	1,50	0,00	0,00	0,07 (0,75)	0,00	0,00	0 (0,01)	1	0	0,06
E222 - Sulfite acide de sodium	1,39	0,00	0,00	0,04 (0,62)	0,00	0,00	0 (0,01)	0,7	0	0,2
E320 - Butylhydroxy-anisol (bha)	1,12	0,00	0,00	0,09 (1,09)	0,00	0,00	0 (0,02)	NA	NA	NA
E249 - Nitrite de potassium	0,96	0,00	0,00	0,03 (0,48)	0,00	0,00	0 (0,01)	NA	NA	NA
E251 - Nitrate de sodium	0,85	0,00	0,00	0,01 (0,24)	0,00	0,00	0 (0)	3,7	0	0
E952 - Acide cyclamique et ses sels	0,67	0,00	0,00	0,04 (0,98)	0,00	0,00	0 (0,01)	NA	NA	NA
E321 - Butylhydroxy-toluène (bht)Butylhydroxy-toluène	0,59	0,00	0,00	0 (0,05)	0,00	0,00	0 (0)	0,25	0	0,16
E212 - Benzoate de potassium	0,56	0,00	0,00	0,06 (1,2)	0,00	0,00	0 (0,02)	NA	NA	NA
E104 - Jaune de quinoléine	0,35	0,00	0,00	0,01 (0,18)	0,00	0,00	0 (0)	NA	NA	NA
E280 - Acide propionique	0,24	0,00	0,00	0,01 (0,33)	0,00	0,00	0 (0,01)	NA	NA	NA
E302 - Ascorbate de calcium	0,19	0,00	0,00	0 (0,04)	0,00	0,00	0 (0)	NA	NA	NA
E444 - Acétate isobutyrate de saccharose	0,13	0,00	0,00	0,02 (0,75)	0,00	0,00	0 (0,01)	20	0	0
E482 - Stéaroyl-2-lactylate de calcium	0,12	0,00	0,00	0,05 (2,18)	0,00	0,00	0 (0,04)	22	0	0
E962 - Sel d’aspartame-acésulfame	0,07	0,00	0,00	0 (0,05)	0,00	0,00	0 (0)	NA	NA	NA
E129 - Rouge allura ac	0,06	0,00	0,00	0 (0,05)	0,00	0,00	0 (0)	7	0	0
E242 - Dicarbonate de diméthyle	0,05	0,00	0,00	0,01 (0,66)	0,00	0,00	0 (0,01)	NA	NA	NA
E132 - Indigotine carmin d'indigo	0,05	0,00	0,00	0 (0)	0,00	0,00	0 (0)	5	0	0
E319 - Butylhydro-quinone tertiaire (bhqt)	0,05	0,00	0,00	0 (0,08)	0,00	0,00	0 (0)	0,7	0	0
E435 - Polysorbate 60	0,05	0,00	0,00	0,01 (0,95)	0,00	0,00	0 (0,02)	25	0	0
E285 - Tétraborate de sodium	0,03	0,00	0,00	0,01 (0,45)	0,00	0,00	0 (0,01)	0,16	0	15,15

Pondéré selon les données du recensement national français 2016 par sexe et selon l'âge, la catégorie socioprofessionnelle et la zone d'habitation.

La proportion de participants dépassant la DJA était limitée dans l'ensemble, mais plus élevée si l'on considère uniquement les participants ayant déclaré au moins une fois la consommation de chaque additif. Les proportions les plus élevées étant observées pour le glutamate monosodique (7,07% dans l'ensemble des 106 489 participants, 46,74% parmi les 16 058 participants ayant déclaré consommer l'additif au moins une fois), les extraits de romarin (0,32% dans l'ensemble, 1,36% chez les 25 046 participants ayant déclaré consommer l'additif au moins une fois), les oxydes et hydroxydes de fer (0,23% au total, 4,40% des 5 494 participants ayant déclaré consommer l'additif au moins une fois), métabisulfite de sodium (0,18% au total, 4,35% des 4 440 participants ayant déclaré consommer l'additif au moins une fois), sorbate de potassium (0,15% au total, 0,23% des 70 080 participants ayant déclaré consommer l'additif au moins une fois), bêta-apo-8'-caroténal (0,13% au total, 6,95% des 2 023 participants ayant déclaré consommer l'additif au moins une fois), métabisulfite de potassium (0,11% au total, 0,24% des 47 707 participants ayant déclaré consommer l'additif au moins une fois) et phosphates de calcium (0,10% au total, 0,71% des 14 972 participants ayant déclaré consommer l'additif au moins une fois).

La procédure NMF a permis d'obtenir 5 composantes discriminant les profils d'exposition aux additifs alimentaires (Annexe 3). La Figure 16 présente le réseau de corrélations partielles des additifs. Cette méthode, complémentaire à la NMF, a donné des résultats globalement cohérents en termes de mélanges d'additifs identifiés.

Après avoir centré-réduit les composantes d'additifs générées par NMF, un clustering *K-means* a été effectué et 6 clusters de participants ont été extraits. Le Tableau 4 montre la moyenne de chaque score de composante NMF centré-réduit, selon les différents clusters de participants. Chacun des 5 premiers clusters correspondait principalement à l'une des 5 composantes NMF d'additifs alimentaires, tandis que le cluster 6 correspondait aux participants ayant une faible exposition globale aux additifs.

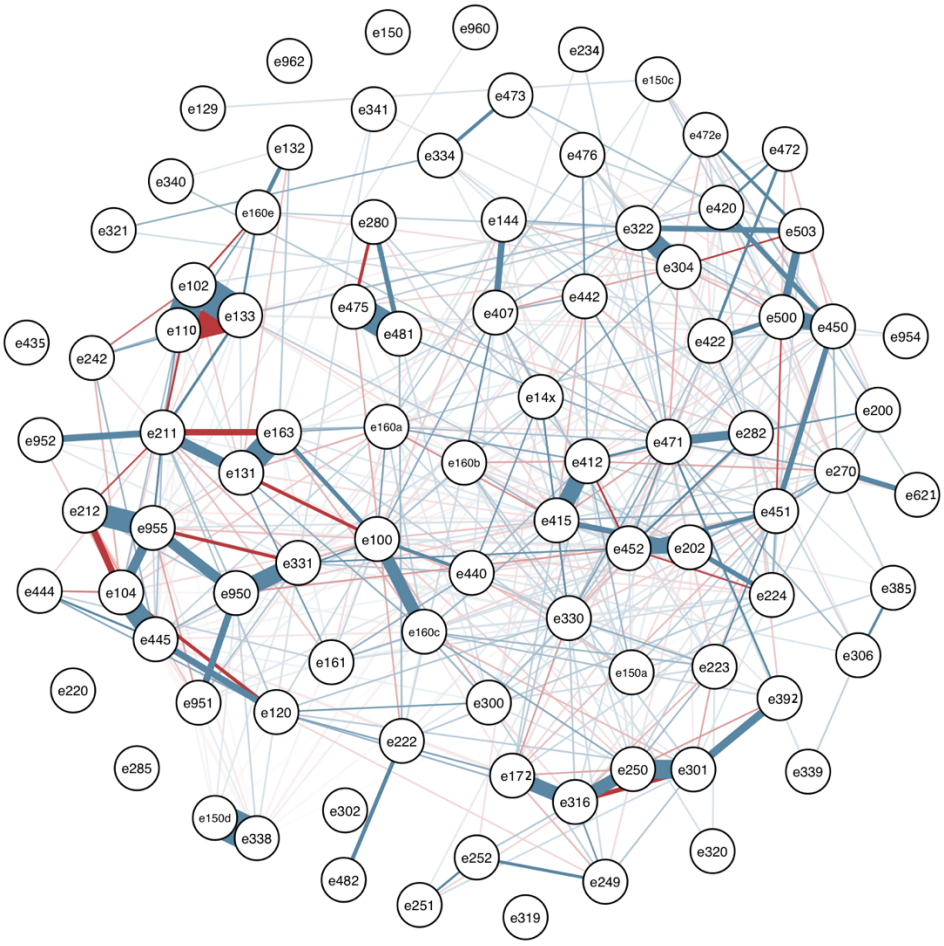


Figure 16 : Réseau de corrélations partielles entre les consommations d'additifs, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2020 (N=106 489)

Tableau 4 : Moyennes des scores des composantes de NMF, par cluster de participants de la cohorte NutriNet-Santé, France 2009-2020 (N=106 489)

Cluster	Composante 1	Composante	Composante	Composante	Composante
1	-0,10	-0,15	**2,21**	-0,08	-0,06
2	-0,27	**1,62**	-0,31	-0,20	-0,16
3	0,08	0,11	-0,09	**2,39**	-0,05
4	**1,83**	0,13	-0,17	-0,05	-0,04
5	0,03	-0,06	-0,02	0,02	**4,69**
6	-0,35	-0,48	-0,27	-0,30	-0,16

Tableau 5 : Caractéristiques sociodémographiques et de mode de vie des clusters de consommateurs d'additifs, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2020 (N=106 489)

Caractéristiques	Tous les participants (N=106 489)	Cluster 1 (N=10 478)	Cluster 2 (N=15 678)	Cluster 3 (N=8 944)	Cluster 4 (N=13 112)	Cluster 5 (N=2 753)	Cluster 6 (N=55 524)	P-value *
Principales sources d'additifs dans le cluster		Consommateurs d'additifs présents dans les biscuits et les gâteaux sucrés	Consommateurs d'additifs présents dans les bouillons, les substituts de repas, le beurre et le pain	Consommateurs d'additifs présents dans les desserts lactés, les céréales pour petit-déjeuner et les pâtisseries	Consommateurs d'additifs présents dans les sauces industrielles et les charcuteries	Consommateurs d'additifs présents dans les sodas sucrés et édulcorés	Consommateurs de divers aliments de base à faible teneur en additifs	
Pourcentage de l'échantillon	100	9,84	14,72	8,40	12,31	2,59	52,14	
Âge en années (moyenne (ET))	42,94 (16,13)	36,53 (13,6)	48,54 (15,91)	39,59 (15,55)	40,56 (16,14)	34,98 (10,96)	44,06 (15,85)	< 0,001
Femmes	69,28	63,52	70,61	64,96	55,34	73,02	74,3	< 0,001
Taille en cm (moyenne (ET))	166,7 (8,56)	167,88 (9)	166,28 (8,45)	167,65 (8,54)	168,12 (8,53)	167,71 (8,56)	166,05 (8,36)	< 0,001
Indice de masse corporelle en kg/m² (moyenne (ET))	23,73 (4,58)	23,2 (4,32)	24,12 (4,36)	23,98 (4,69)	24,35 (5,14)	25,21 (6)	23,46 (4,37)	< 0,001
Niveau d'activité physique IPAQ :								
Élevé	30,68	24,70	33,60	32,17	31,21	25,34	30,86	< 0,001
Modéré	35,69	36,78	36,18	32,27	33,32	35,34	36,55	< 0,001
Faible	18,71	20,58	17,02	20,56	18,05	23,61	18,48	< 0,001
Niveau d'éducation :								
Primaire	4,30	2,63	5,45	3,16	6,98	1,94	3,86	< 0,001
Secondaire	37,87	34,57	40,35	41,14	39,36	35,44	36,95	< 0,001
Premier cycle universitaire	4,30	25,82	23,23	26,05	21,81	28,05	24,74	< 0,001
Deuxième cycle universitaire	27,29	32,57	23,94	24,99	24,13	29,99	28,36	< 0,001
Statut tabagique :								
Jamais fumé	49,57	57,41	51,98	55,16	47,78	42,64	47,15	< 0,001
Ancien fumeur	33,65	25,59	37,4	28,79	31,91	30,05	35,56	< 0,001
Fumeur actuel	16,60	16,87	10,48	15,88	20,19	27,25	17,06	< 0,001
Apport énergétique sans alcool en kcal/j (moyenne (ET))	1898,65 (497,27)	2084,59 (542,2)	1891,2 (467,13)	2016,21 (493,93)	2052,22 (524,03)	1914,62 (562,42)	1809,66 (449,18)	< 0,001
Apport en alcool en g/j (moyenne (ET)) **	8,01 (0,04)	5,06 (0,11)	6,76 (0,09)	5,99 (0,12)	9,04 (0,10)	5,44 (0,23)	9,12 (0,05)	< 0,001
Apport en glucides en g/j (moyenne (ET)) **	197,50 (0,10)	201,34 (0,34)	202,34 (0,27)	203,44 (0,36)	194,79 (0,29)	197,89 (0,68)	195,04 (0,15)	< 0,001
Apport en lipides en g/j (moyenne (ET)) **	81,18 (0,04)	84,57 (0,13)	79,27 (0,11)	80,29 (0,14)	81,44 (0,11)	80,77 (0,27)	81,21 (0,06)	< 0,001
Apport en protéines en g/j (moyenne (ET)) **	79,08 (0,05)	72,90 (0,15)	80,65 (0,12)	78,76 (0,16)	79,34 (0,13)	83,57 (0,31)	79,55 (0,07)	< 0,001
Apport en sodium en mg/j (moyenne (ET)) **	2731,28 (2,05)	2502,93 (6,53)	2891,93 (5,19)	2686,52 (7,04)	2806,67 (5,58)	2806,51 (13,16)	2710,69 (2,88)	< 0,001
Proportion d'aliments ultra-transformés dans l'alimentation (en masse)	0,34 (0,00)	0,43 (0,00)	0,32 (0,00)	0,40 (0,00)	0,36 (0,00)	0,45 (0,00)	0,31 (0,00)	< 0,001
Proportion d'aliments biologiques dans l'alimentation (en masse)	0,21 (0,00)	0,19 (0,00)	0,22 (0,00)	0,16 (0,00)	0,15 (0,00)	0,11 (0,01)	0,23 (0,00)	< 0,001
Score moyen d'adhésion aux recommandations du PNNS 2017 **	1,41 (0,01)	1,08 (0,03)	2,27 (0,03)	0,87 (0,04)	0,52 (0,03)	-0,82 (0,07)	1,62 (0,01)	< 0,001

Pondéré selon les données du recensement national français à l'aide de la macro CALMAR par sexe et selon l'âge, la catégorie socioprofessionnelle et la zone d'habitation. Les valeurs sont des pourcentages, sauf mention contraire,
L'IPAQ était disponible pour 91 675 participants, le niveau d'éducation pour 99 725, le statut tabagique pour 106 242 et la proportion d'aliments biologiques pour 28 075 participants.
*Comparaisons entre les clusters à l'aide de tests du Khi-deux ou de régressions linéaires, selon le cas.
**Ajusté sur l'apport énergétique et le nombre d'enregistrements alimentaires.

Le Tableau 5 présente les caractéristiques sociodémographiques et de mode de vie en fonction des clusters de participants. La consommation moyenne d'additifs et de catégories d'aliments par cluster (ajustée sur l'apport énergétique et le nombre d'enregistrements alimentaires) est présentée dans l'article issu de ces analyses (Annexe 3). Les clusters ont été décrits comme suit :

Cluster 1 : Consommateurs d'additifs présents dans les biscuits et les gâteaux sucrés.

Ce cluster constituait 9,8% de l'échantillon de l'étude. Ces participants présentaient les apports les plus élevés en lécithines, en mono- et diglycérides d'acides gras, en carbonates de sodium, en diphosphates, en carbonates d'ammonium, en glycérol et sorbitol. Ce cluster avait la plus forte proportion de personnes ayant un diplôme universitaire et de non-fumeurs. Ils avaient aussi l'IMC le plus bas, les apports caloriques et lipidiques les plus élevés, mais les apports en protéines, alcool et sodium les plus faibles. Ils étaient les plus grands consommateurs de gâteaux et de biscuits gras et sucrés (cohérent avec des apports plus élevés en lécithines, mono- et diglycérides d'acides gras, carbonates de sodium et glycérol) et de produits gras et salés.

Cluster 2 : Consommateurs d'additifs présents dans les bouillons, les substituts de repas, le beurre et le pain industriel.

Ce cluster constituait 14,7% de l'échantillon. Ils étaient les plus grands consommateurs d'amidons modifiés, de glutamate monosodique, de palmitate d'ascorbyle et d'hydroxyanisole butylé (BHA). Les participants de ce groupe étaient notamment les plus âgés et les plus actifs physiquement, avec la plus faible proportion de fumeurs actuels. Ils avaient l'apport le plus élevé en sodium, l'apport le plus faible en lipides et étaient parmi les plus grands consommateurs de beurre et de margarines, de substituts de repas et de bouillons (cohérent avec des apports élevés en glutamate monosodique et en BHA).

Cluster 3 : Consommateurs d'additifs présents dans les desserts lactés, les céréales pour petit-déjeuner et les pâtisseries.

Ce cluster constitue 8,4% de l'échantillon. Les participants étaient notamment les plus grands consommateurs de carraghénanes, d'acide lactique, de propionate de calcium, de polyphosphates, de rocou, de phosphate de diamidon hydroxypropyle. Ces participants avaient des apports relativement élevés en glucides. Ils étaient les plus grands consommateurs de desserts lactés, en cohérence avec des apports élevés en carraghénanes, acide lactique et phosphate de diamidon hydroxypropyle. Ils étaient également de grands consommateurs de

pâtisseries (cohérent avec des apports élevés en propionate de calcium), de céréales sucrées pour le petit-déjeuner et de barres céréalières.

Cluster 4 : Consommateurs d'additifs présents dans les sauces industrielles et les charcuteries.

Ce cluster constitue 12,3% de l'échantillon. Ils ont notamment les apports les plus élevés en nitrite de sodium, érythorbate de sodium, triphosphates et cochenille qui sont particulièrement utilisés dans les charcuteries. Ils avaient également les apports les plus élevés en acide citrique, gomme xanthane, sorbate de potassium, gomme guar, métabisulfite de potassium et caramel. Ce cluster présentait la plus forte proportion d'hommes avec un niveau d'éducation plus faible. Ils avaient la plus faible consommation de glucides. Ils étaient les plus grands consommateurs de pain, de poisson, de riz, de semoule, de vinaigrettes et de sauces (ces dernières étant cohérentes avec des apports plus élevés en gomme xanthane, sorbate de potassium, gomme de guar, métabisulfite de potassium). Ils étaient également de grands consommateurs de charcuterie, de jambons de porc et de volaille (en cohérence avec des apports élevés en nitrite de sodium, érythorbate de sodium, triphosphates et colorant cochenille).

Cluster 5 : Consommateurs d'additifs présents dans les sodas sucrés et édulcorés.

Ce cluster représentait 2,6% de l'échantillon. Ils étaient notamment les plus grands consommateurs des 4 principaux édulcorants (acesulfame K, aspartame, sucralose, glycosides de stéviol), et de pectines, carotènes, citrates de sodium, ascorbate de sodium, extrait de paprika, caramel au sulfite d'ammonium, curcumine, nitrate de potassium, acide phosphorique, lutéine, benzoate de sodium, esters de mono- et diglycérides et benzoate de potassium. Les participants avaient un IMC plus élevé que l'échantillon global, étaient les plus jeunes, avaient l'activité physique la plus faible et étaient davantage fumeurs. Ils avaient un apport calorique intermédiaire, mais les apports en protéines et en AUT les plus élevés, avec la plus faible proportion d'aliments biologiques. Ils étaient notamment les plus grands consommateurs de boissons non alcoolisées sucrées et non sucrées (en particulier les sodas sucrés et édulcorés, ce qui explique les apports plus élevés en édulcorants, benzoates de sodium et de potassium, citrates de sodium, acide phosphorique et caramel au sulfite d'ammonium), de charcuteries, jambons de porc et de volaille (ce qui explique les apports élevés en nitrate de potassium), de produits divers (édulcorants en poudre).

Cluster 6 : Consommateurs de divers aliments de base à faible teneur en additifs.

Ce cluster constitue 52,1% de l'échantillon de l'étude, avec la plus grande proportion de femmes (74,3%). Il présentait la moyenne la plus faible pour toutes les composantes d'additifs alimentaires. Il se caractérise par un apport calorique plus faible, une proportion plus élevée d'aliments biologiques, une proportion plus faible d'AUT dans l'alimentation et une consommation d'alcool plus élevée. Les participants de ce groupe étaient les plus grands consommateurs d'aliments pas ou peu transformés : produits à base de céréales complètes, légumineuses, céréales pour petit-déjeuner avec peu ou pas de sucre ajouté, jus de légumes, fruits oléagineux, huiles végétales et fromage.

La Figure 17 présente une synthèse des consommations d'additifs alimentaires et de groupes d'aliments par cluster.

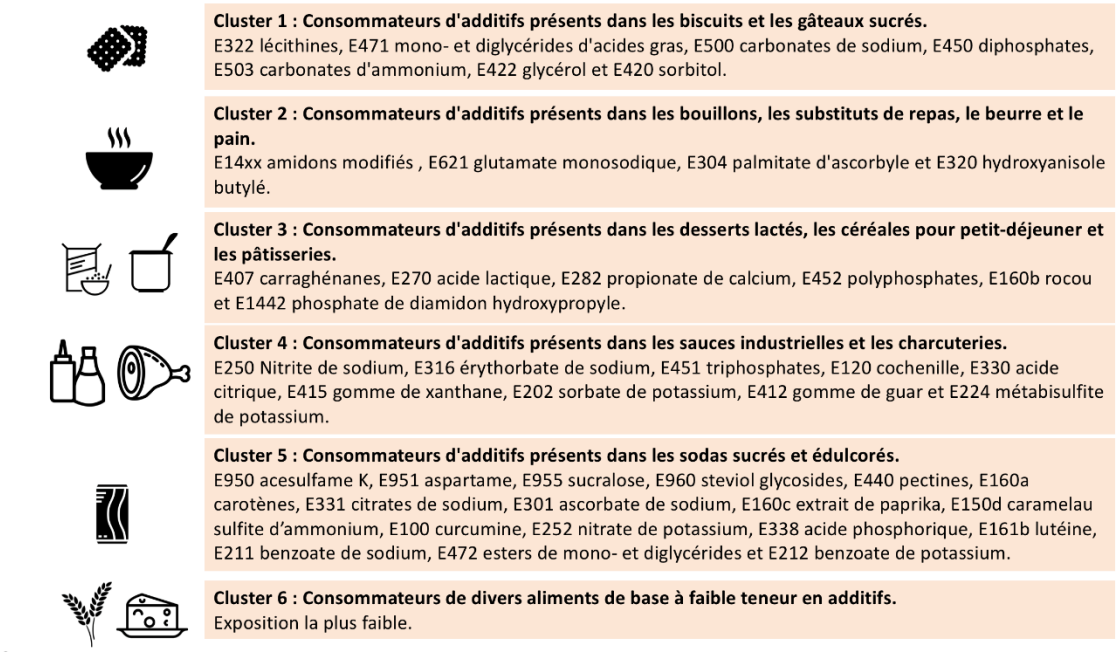


Figure 17 : Synthèse des apports de chaque cluster en groupes d'aliments et additifs, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2020 (N=106 489)

2.4. Discussion et comparaison avec la littérature

À notre connaissance, cette étude populationnelle était la première à estimer l'exposition chronique aux mélanges d'additifs en se basant sur des données détaillées de consommation et de composition et pour un si large éventail d'additifs. Quarante-huit additifs étaient consommés par plus de 10% des participants, les amidons modifiés et l'acide citrique étant consommés par plus de 90% d'entre eux. Les 50 additifs les plus consommés comprenaient également plusieurs additifs dont des effets négatifs potentiels sur la santé ont été suggérés par des études expérimentales récentes. Nous avons identifié et décrit cinq clusters de participants plus spécifiquement exposés à cinq mélanges d'additifs distincts et un cluster supplémentaire rassemblant des participants globalement peu exposés aux additifs.

Lorsque nous comparons les estimations d'exposition avec celles de l'EFSA, les apports de la population de NutriNet-Santé sont relativement plus faibles. Par exemple, pour les amidons modifiés, nous avons estimé une consommation moyenne de 24,33 mg/kg de poids corporel par jour (95ème percentile : 66,4 mg/kg), contre 112,0 mg/kg de poids corporel/jour (95ème percentile : 235,5 mg/kg) dans le scénario non fidèle à la marque de l'EFSA (cohorte française) (327) ; de même pour les lécithines : 0,83 mg/kg de poids corporel par jour (95ème percentile : 2,6 mg/kg), contre 6,0 mg/kg de poids corporel/jour (95ème percentile : 13,0 mg/kg) (328). Cette exposition globalement plus faible peut en partie être due à un profil plus « sain » des participants à l'étude NutriNet-Santé, ce qui peut avoir conduit à une consommation plus faible d'AUT par rapport à la population générale. Cela peut également être dû à des différences méthodologiques : dans notre étude, la présence/absence d'additifs alimentaires a été déterminée précisément sur la base de la marque commerciale et de la liste précise des ingrédients, alors que les stimulations de l'EFSA utilisent une information moyenne par catégorie de produits, ainsi si une consommation d'un aliment peut se voir attribuée une valeur différente selon la marque du produit dans notre étude (et donc parfois une valeur nulle), elle se verra attribuer une valeur moyenne fixe dans les simulations EFSA. D'autres études ont réalisé des estimations de la consommation de plusieurs additifs alimentaires spécifiques, en particulier les nitrites/nitrates, les colorants, le glutamate monosodique et les sulfites (71,73,79,83–85,87,89,93,94,97,100,104,329–331). Bien que les comparaisons entre différentes populations ne soient pas directement exploitables, certaines similitudes dans les estimations d'exposition sont observées. Par exemple, en Chine, des apports de glutamate monosodique similaires ont été trouvés : moyenne (ET) : 2,2 (1,6) g/j contre 2,4 (20,2) dans cette étude (93). Cependant, comme pour les simulations de l'EFSA et sauf dans de rares cas,

ces études étaient basées sur des données alimentaires génériques (ne tenant pas compte de la marque spécifique consommée et donc de la liste précise des ingrédients). Par ailleurs, ces études se sont concentrées sur un additif spécifique ou un nombre très limité d'additifs, ce qui n'a pas permis d'étudier les mélanges.

La procédure NMF suivie d'une classification *K-means* nous a permis de décrire des profils d'exposition à des mélanges d'additifs, qui correspondent à des profils sociodémographiques et des comportements alimentaires spécifiques. Bien qu'environ la moitié de la population étudiée appartienne au cluster 6 et tende à avoir une exposition relativement limitée aux additifs, l'autre moitié de la population étudiée était exposée à 5 principaux mélanges d'additifs. Ces mélanges résultent d'une part de la co-occurrence de plusieurs additifs dans un même produit industriel (que nous avons pu identifier dans notre précédent travail sur la base Open Food Facts), mais aussi de la co-consommation de divers produits alimentaires dans le cadre des habitudes alimentaires. Par exemple, les participants du cluster 1 étaient notamment les plus grands consommateurs de gâteaux et de biscuits gras et sucrés, ils étaient donc particulièrement exposés aux additifs du cluster 3 de notre étude précédente, intitulé "stabilisants et émulsifiants principalement utilisés dans les biscuits et gâteaux" (avec notamment les additifs suivants : lécithines, diphosphates, carbonates de sodium, carbonates d'ammonium et glycérol). On observe aussi que le cluster 4 est marqué par des consommations élevées de nitrite de sodium, de nitrate de potassium, d'ascorbate de sodium et d'érythorbate de sodium, qui faisaient tous partie du cluster 6 dans notre étude précédente ("conservateurs et antioxydants principalement utilisés dans la charcuterie").

En conclusion cette vaste étude en population générale a fourni pour la première fois une vue d'ensemble complète des apports en un large éventail d'additifs, mettant en évidence une consommation très répandue, et a identifié des mélanges d'additifs associés à des profils de consommation et d'alimentation.

3. Conclusion

Dans cette partie, nous avons pu observer la répartition des additifs dans les aliments disponibles sur le marché français et nous avons identifié 6 clusters d'additifs fréquemment co-occurrents. Ensuite, nous avons pu étudier la consommation d'un large éventail d'additifs au sein des participants de la cohorte NutriNet-Santé. Nous avons mis en évidence une consommation très répandue d'additifs, et avons identifié des mélanges d'additifs associés à des profils de consommation et d'alimentation.

Plusieurs additifs ont été mis en lumière dans ces deux études car ils faisaient partie des plus répandus dans les produits et des plus consommés par les participants. Pour certains d'entre eux, comme nous l'avons vu en introduction, des effets négatifs potentiels sur la santé ont été suggérés par des études expérimentales et - plus rarement - épidémiologiques. C'est le cas par exemple de la lécithine, des carraghénanes, nitrites de sodium, nitrates de potassium, phosphates, sulfites, de certains édulcorants tels que l'acésulfame K, le sucralose et l'aspartame, du caramel au sulfite d'ammonium, du glutamate monosodique, et de la carboxyméthylcellulose. Dans la suite de ce manuscrit de thèse, nous présentons des travaux étiologiques portant sur deux de ces catégories d'additifs : les édulcorants et les nitrites/nitrates.

PARTIE 2 : ÉDULCORANTS, BOISSONS ÉDULCORÉES ET SUCRÉES ET RISQUE DE PATHOLOGIES CHRONIQUES

Présentés par l'industrie agro-alimentaire comme une potentielle alternative "saine" au sucre, les édulcorants constituent une famille d'additifs largement utilisés (plus de 10 000 produits dans la base Open Food Facts Monde), pour lesquels la question de l'impact sur la santé humaine à long terme reste non résolue. Ils sont notamment utilisés dans les boissons « light », c'est pourquoi nous avons en premier lieu utilisé le proxy des boissons édulcorées pour étudier les associations avec les pathologies chroniques, avant d'analyser plus précisément les associations entre la consommation d'édulcorants et le risque de cancer.

1. Boissons édulcorées et sucrées et risque de cancers

Eloi Chazelas, Bernard Srour, Elisa Desmetz, Emmanuelle Kesse-Guyot, Chantal Julia, Valérie Deschamps, Nathalie Druesne-Pecollo, Pilar Galan, Serge Hercberg, Paule Latino-Martel, Mélanie Deschasaux, Mathilde Touvier.

Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. 2019. British Medical Journal.

http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l2408

Top 100 Altmetric 2019 (# 31 sur 53 298)

L'article issu de ces analyses est présenté en Annexe 4.

1.1. Contexte et but de l'étude

La consommation de boissons sucrées a augmenté dans le monde au cours des dernières décennies. Leur impact sur la santé cardiométabolique a été largement étudié et est bien établi (332). Les boissons édulcorées étaient initialement envisagées comme une alternative plus saine, mais elles ont été associées à une incidence plus élevée d'hypertension (221), d'obésité (220) et de diabète de type 2 (218). En outre, il a été suggéré que certains édulcorants augmenteraient l'intolérance au glucose, via un impact sur le microbiote intestinal (212). Cependant, les associations entre les boissons sucrées/édulcorées et le risque de cancer ont été beaucoup moins étudiées. Or, cette relation potentielle suscite de plus en plus de préoccupations en raison de sa plausibilité mécanistique. En effet, les boissons sucrées ont été associées au risque d'obésité (333,334), qui à son tour est reconnu comme un facteur de risque important pour de nombreux cancers (255). Outre les voies de l'obésité et de l'adiposité, certains mécanismes pourraient aussi impliquer une résistance à l'insuline causée par leur indice glycémique élevé, qui a été lié à plusieurs localisations cancéreuses telles que les carcinomes du sein (335,336), hépatocellulaires (337) et liés au diabète (338). En outre, certains composés chimiques présents dans les boissons sucrées, tels que le 4-MEI dans les boissons contenant des colorants au caramel (définis comme potentiellement cancérigènes pour l'homme par le CIRC (121,122)), les pesticides dans les jus de fruits (339,340) ou les édulcorants tels que l'aspartame (60), pourraient jouer un rôle dans la cancérogenèse.

Toutefois, les données épidémiologiques sur les boissons sucrées et le risque de cancer sont encore limitées et n'ont pas permis au WCRF d'établir un niveau de preuve dans leur récent rapport (255). Très peu d'études prospectives ont été menées sur l'association entre les boissons

sucrées et chaque localisation de cancer, et la littérature est encore incohérente et nécessite des explorations supplémentaires. De plus, les boissons sucrées et les boissons édulcorées ont rarement été analysées séparément dans les études précédentes.

Ainsi, l'objectif de cette étude était d'examiner les relations entre les consommations de boissons édulcorées et sucrées et le risque de premier cancer au sein de la cohorte NutriNet-Santé, permettant ainsi un premier travail étiologique dans l'étude des associations entre édulcorants et risque de maladies chroniques.

1.2. Méthodes

Nous avons étudié ici la consommation journalière de boissons sucrées et édulcorées chez les participants de NutriNet-Santé. Jusqu'au 11 janvier 2018, 101 257 participants (21,3% d'hommes et 78,7% de femmes) sans cancer à l'inclusion et ayant fourni au moins deux enregistrements alimentaires valides au cours de leurs deux premières années de suivi ont été inclus. Les boissons sucrées comprenaient toutes celles contenant plus de 5% de glucides simples, comprenant aussi les jus de fruits 100% (sans sucres ajoutés). Les boissons édulcorées comprenaient toutes les boissons contenant des édulcorants, comme les sodas light, les sirops sans sucre et les boissons lactées édulcorées. Pour chaque type de boisson, des quartiles de consommation par sexe ont été définis. Puisque l'objectif principal était de comparer le risque de cancer à travers différents niveaux de consommation de boissons (codés en tant que variables continues ou quartiles sexe-spécifiques) tout en tenant compte des événements compétitifs (mortalité et autres sites de cancer que celui étudié), des modèles multivariables de Fine & Gray ont été utilisés (méthode décrite page 85). Dans les modèles continus, l'incrément considéré pour les différents types de boissons a été adapté en fonction de la distribution de leur consommation. Si un incrément de 100 ml/j était adapté pour les boissons sucrées, il s'est avéré excessif pour les boissons édulcorées, compte tenu de de leur faible consommation dans cette étude. Ainsi, un incrément de 10 ml/j a été choisi pour ces boissons. D'autres variables d'exposition ont également été testées, comme l'apport en sucre provenant des boissons sucrées.

Le modèle principal a été ajusté sur l'âge (échelle de temps), le sexe, l'apport énergétique sans alcool (kcal/j, continu), l'apport en sucre provenant d'autres sources alimentaires, les apports en alcool, sodium, lipides et fruits et légumes (g/j, continu), l'IMC (kg/m^2, continu), la taille (cm, continu), l'activité physique (classé selon les recommandations de l'IPAQ), le statut tabagique (jamais, ancien, actuel), le nombre d'enregistrements alimentaires (continu), les antécédents

familiaux de cancer (oui/non), le niveau d'éducation (<Baccalauréat, Bac à <Bac+2, ≥Bac+2) et les problèmes de santé suivants à l'inclusion : 1) diabète de type 2 (oui/non) ; 2) hypertension (oui/non) ; 3) événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (oui/non) et 4) dyslipidémie (triglycérides et/ou cholestérol, codés 0, 1, 2, selon le nombre de dyslipidémies). Pour les analyses portant sur le cancer du sein, des ajustements supplémentaires ont été effectués sur le nombre d'enfants biologiques (continu), le statut ménopausique à l'inclusion (ménopausée/non ménopausée), le traitement hormonal de la ménopause à l'inclusion et pendant le suivi (oui/non), et l'utilisation d'une contraception orale à l'inclusion et pendant le suivi (oui/non).

En tant qu'analyse secondaire, une régression linéaire multi-ajustée a été effectuée afin d'étudier de manière transversale l'association entre les quartiles de consommation de boissons sucrées et l'indice d'adiposité viscérale, en tenant compte des facteurs de confusion potentiels : âge, sexe, apport énergétique sans alcool, apport en sucre provenant d'autres sources alimentaires, consommation d'alcool, IMC, activité physique, statut tabagique, nombre d'enregistrements alimentaires et niveau d'éducation.

1.3. Résultats

L'âge moyen à l'inclusion était de 42,2 ans (ET 14,4). Le nombre moyen d'enregistrements alimentaires était de 5,6 (ET 3,0). Le Tableau 6 présente les caractéristiques à l'inclusion de la population étudiée selon les quartiles sexe-spécifiques de consommation de boissons sucrées. Par rapport aux plus faibles consommateurs de boissons sucrées (premier quartile), les plus forts consommateurs (quatrième quartile) avaient tendance à être plus jeunes, plus éduqués, moins actifs physiquement et avaient tendance à avoir moins d'antécédents familiaux de cancer, et à avoir une plus faible prévalence de maladies cardiométaboliques. Ils avaient également des apports en énergie, en glucides, en lipides et en sodium plus élevés et une consommation d'alcool plus faible. La proportion de fumeurs actuels était légèrement plus élevée dans le quatrième quartile de consommation de boissons sucrées par rapport au premier quartile. La consommation médiane quotidienne de boissons sucrées était plus importante chez les hommes que chez les femmes (90,3 ml vs 74,6 ml, respectivement ; P<.0001, non tabulé).

Les boissons contribuant aux boissons sucrées et édulcorées étaient les jus de fruits 100% (45%), les boissons sucrées hors jus de fruits 100% (36%) et les boissons édulcorées (19%). Au cours du suivi (durée médiane du suivi 5,1 ans), 2 193 premiers cas incidents de cancer ont

été diagnostiqués, parmi lesquels 693 cancers du sein (283 préménopausiques, 410 post-ménopausiques), 291 cancers de la prostate et 166 cancers colorectaux.

Tableau 6 : Caractéristiques à l'inclusion de la population étudiée selon les quartiles de consommation de boissons sucrées, cohorte NutriNet-Santé, France 2009-2018 (N=101 257)

Caractéristiques	Tous les participants (N=101 257)	Quartiles sexe-spécifiques de consommation de boissons sucrées †			
		1 (N=25 314)	2 (N=25 314)	3 (N=25 315)	4 (N=25 314)
Âge en années (moyenne (ET))	42,2 (14,4)	52,6 (11,0)	41,8 (14)	40,3 (13,8)	34,2 (12,3)
Femmes	79724 (78,7)	19931 (78,7)	19931 (78,7)	19931 (78,7)	19931 (78,7)
Taille en cm (Moyenne (ET)) ‡	166,8 (8,0)	165,8 (7,9)	166,8 (8)	167,1 (8)	167,8 (8,2)
Indice de masse corporelle en kg/m² (Moyenne (ET)) ‡	23,6 (4,4)	24,5 (4,7)	23,6 (4,4)	23,4 (4,3)	23,1 (4,2)
Indice d'adiposité viscérale (Moyenne (ET)) §	7,1 (4,3)	7,9 (3,9)	6,8 (4,0)	6,7 (4,1)	5,4 (4,0)
Antécédents familiaux de cancer *	34060 (33,6)	11662 (46,1)	8401 (33,2)	7962 (31,5)	6035 (23,8)
Diabète de type 2	1386 (1,4)	794 (3,1)	267 (1,1)	203 (0,8)	122 (0,5)
Hypertension artérielle	7977 (7,9)	3445 (13,6)	1838 (7,3)	1709 (6,8)	985 (3,9)
Événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde ou AVC)	1049 (1,0)	480 (1,9)	227 (0,9)	204 (0,8)	138 (0,5)
Dyslipidémie (triglycérides ou cholestérol)	8370 (8,3)	3249 (12,8)	1950 (7,7)	1842 (7,3)	1329 (5,2)
Niveau d'éducation :					
<Baccalauréat	17277 (17,1)	6212 (24,5)	4585 (18,11)	3756 (14,8)	3460 (13,7)
Bac à <Bac+2	17306 (17,1)	4069 (16,1)	3411 (13,5)	4281 (16,9)	4336 (17,1)
≥Bac+2	60325 (59,6)	13332 (52,7)	15486 (61,2)	15854 (62,6)	16614 (65,6)
Manquant	6349 (6,3)	1701 (6,7)	1832 (7,2)	1424 (5,6)	1304 (5,1)
Statut tabagique :					
Jamais	50861 (50,3)	11027 (43,6)	12418 (49,0)	13010 (51,4)	14420 (56,9)
Anciennement	32819 (32,4)	10760 (42,5)	8260 (32,6)	7818 (30,9)	5960 (23,5)
Actuel	17503 (17,3)	3509 (13,9)	4617 (18,2)	4469 (17,6)	4915 (19,4)
Manquant	74 (0,1)	18 (0,1)	19 (0,1)	18 (0,1)	19 (0,1)
Niveau d'activité physique IPAQ :					
Haut	28158 (27,8)	8231 (32,5)	7173 (28,3)	6698 (26,5)	5853 (23,12)
Modéré	37576 (37,1)	8866 (35)	9870 (39)	9992 (39,5)	10186 (40,2)
Faible	21416 (21,1)	4462 (17,6)	5203 (20,6)	5147 (20,3)	5473 (21,6)
Manquant	14107 (14,0)	3755 (14,8)	3068 (12,1)	3478 (13,7)	3802 (15,0)
Nombre d'enfants biologiques (Moyenne (ET)) **	1,2 (1,2)	1,8 (1,2)	1,3 (1,2)	1,2 (1,2)	0,8 (1,1)
Statut ménopausique : **					
Préménopause	57284 (71,8)	9515 (47,7)	14588 (73,2)	15462 (77,6)	17719 (88,9)
Post-ménopause	22440 (28,1)	10416 (52,3)	5343 (26,8)	4469 (22,4)	2112 (11,1)

Utilisation d'un traitement hormonal pour la ménopause**	4010 (5,0)	1762 (8,8)	973 (4,9)	842 (4,2)	433 (2,2)
Contraception orale**	22473 (28,2)	2379 (11,9)	5334 (26,8)	6168 (30,9)	8592 (43,1)
Apport énergétique sans alcool en kcal/j (Moyenne (ET))	1849,9 (452,2)	1816,7 (454,2)	1857,7 (464,7)	1915,2 (454,9)	2026,9 (477)
Médiane (écart interquartile)	1844,5 (1584,5-2161,4)	1756,8 (1510,4-2064,1)	1800,9 (1545,3- 2111,0)	1862,7 (1599,9-2168,3)	1961,4 (1698,7- 2280,8)
Consommation d'alcool en g/d (Moyenne (ET)	7,7 (11,8)	8,9 (13)	7,6 (11,7)	7,7 (11,5)	6,7 (10,9)
Médiane (écart interquartile)	3,2 (0,0-10,6)	4,1 (0,0-12,5)	3,1 (0,0-10,5)	3,3 (0,0-10,7)	2,5 (0,0-8,9)
Apport en lipides totaux en g/j (Moyenne (ET))	81,6 (25,3)	77,7 (24,8)	80 (25,5)	82,2 (24,6)	86,7 (25,4)
Médiane (écart interquartile)	78,9 (64,6-95,8)	74,9 (61,0-91,6)	77,5 (63,0-94,3)	79,5 (65,3-96,1)	83,8 (69,4-100,3)
Apport en glucides en g/j (Moyenne (ET))	198,6 (57,6)	182,6 (56,8)	191,4 (56,6)	200,8 (53,8)	219,5 (56,5)
Médiane (écart interquartile)	192,6 (160,1-230,5)	176,7 (144,3-214,2)	185,3 (154,0-222,4)	194,5 (164,3-231,5)	212,2 (181,3-249,3)
Apport en sodium en mg/j (Moyenne (ET))	2719,7 (886,8)	2699,2 (912,9)	2695,7 (893,2)	2717,3 (872,9)	2766,4 (865,8)
Médiane (écart interquartile)	2605,7 (2119,2-3190,4)	2582,0 (2078,1-3189,0)	2586,8 (2088,9-3169,9)	2602,2 (2122,2-3185,8)	2650,6 (2184,6- 3216,5)
Consommation de boissons sucrées en mL/j (Moyenne (ET))	92,9 (68,9)	27,6 (6,8)	57,0 (12,3)	101,4 (15,6)	185,8 (65,8)
Médiane (écart interquartile)	77,6 (39,4-126,9)	27,2 (22,3-32,5)	55,5 (46,8-66,4)	100,8 (88,8-113,3)	166,8 (143,9-205,6)
Consommation de jus de fruits 100% pur jus en mL/j (Moyenne (ET))	55,8 (51,1)	16,2 (5,2)	33,7 (19)	66 (35,2)	107,5 (63,2)
Médiane (écart interquartile)	29,3 (17,6-85,4)	15,3 (13,0-18,0)	25,2 (19,8-46,6)	70,8 (26,3-94,1)	112,0 (58,3-144,3)
Consommation de boissons sucrées (hors jus de fruits 100%) en mL/j (Moyenne (ET))	45,0 (50,3)	12,8 (5,4)	25,8 (13,4)	43,2 (27,2)	98,3 (70,2)
Médiane (écart interquartile)	24,6 (13,7-58,7)	11,7 (8,9-15,3)	23,0 (16,9-32,3)	37,8 (19,9-63,1)	89,4 (47,1-132,2)
Consommation de boissons édulcorées en mL/j (Moyenne (ET))	24,4 (58,4)	15,3 (46,3)	25,3 (61,5)	24,5 (56,3)	32 (66,5)
Médiane (écart interquartile)	6,9 (4,1-10,9)	4,3 (3,1-6,2)	7,3 (4,2-10,7)	7,7 (4,6-11,2)	9,9 (6,7-12,8)
Consommation de sucre provenant de boissons sucrées en g/j (Moyenne (ET))	9,7 (7,3)	3,1 (1,3)	6,1 (2)	10,5 (2,3)	19,1 (7,3)
Médiane (écart interquartile)	8,0 (4,2-13,1)	2,9 (2,3-3,6)	5,7 (4,8-6,9)	10,3 (8,9-11,7)	17,1 (14,5-21,4)

Les valeurs sont des effectifs (pourcentages), sauf indication contraire.
†Quartiles sexe-spécifiques de la consommation de boissons sucrées ; les seuils pour les quartiles étaient de 46,1, 90,3 et 141,7 ml/j chez les hommes et de 38,1, 74,6 et 123,0 ml/j chez les femmes.
‡La taille et l'IMC étaient manquants pour 647 participants.
§Disponible pour 15 637 participants.
*Parmi les parents au premier degré.
**Parmi les femmes.

Le Tableau 7 présente les sHR pour les associations entre les consommations de boissons sucrées/édulcorées (en continu et par quartiles de consommation) et le risque de cancer. Dans cette étude, les boissons édulcorées n'étaient pas significativement associées au risque de cancer pour les localisations étudiées (P-tendance>0,2). Cependant, pour le cancer du sein, le sHR du 4-ème quartile est très proche du seuil de significativité statistique (Q4 *vs* Q1 : sHR=1,33, IC 95%=0,98-1,75 ; P de tendance=0,06), et une consommation importante de boissons édulcorées était associée à un risque 33% plus élevé de cancer de la prostate (sHR Q4 *vs* Q1 =1,33, IC 95%=1,01-1,75, P-tendance=0,1).

Par ailleurs, nous avons observé une association positive entre la consommation de boissons sucrées et le risque de cancer au global (sHR pour une augmentation de 100 mL/j=1,18 (1,10-1,27), P<0,0001) et du sein (sHR pour une augmentation de 100 mL/j=1,22 (1,07-1,39), P-tendance=0,004). Aucune association significative n'a été détectée pour les cancers de la prostate et colorectal. Une augmentation de la consommation de jus de fruits à 100% était positivement associée au risque global de cancer (sHR pour une augmentation de 100 mL/j=1,12 (1,03-1,23), P-tendance=0,007).

L'augmentation de la consommation de sucre provenant des boissons sucrées était positivement associée au risque de cancer global (sHR pour une augmentation de 10g/j de sucre=1,16 (1,09-1,24), P-tendance<0,0001) et du sein (sHR pour une augmentation de 10g/j de sucre=1,18 (1,05-1,33), P-tendance=0,006). De même, lorsque le modèle principal a été ajusté pour tenir compte du sucre contenu dans les boissons sucrées, la relation entre les boissons sucrées et le risque global de cancer n'était plus significative (P-tendance=0,3).

Les résultats de l'association entre les boissons sucrées et le risque de cancer étaient similaires lorsque la stratification était effectuée selon l'IMC ou la prise de poids pendant le suivi. Des ajustements supplémentaires pour plusieurs indicateurs de la qualité du régime alimentaire n'ont pas modifié de façon substantielle les résultats, pas plus que les autres analyses de sensibilité, qui sont détaillées dans l'article complet (Annexe 4). De plus, l'utilisation de modèles de Cox cause-spécifiques a fourni des résultats similaires.

Parmi les 15 637 participants qui avaient participé au volet Biobanque de l'étude et pour lesquels l'indice d'adiposité viscérale était disponible, une association entre les quartiles de consommation de boissons sucrées et l'indice d'adiposité viscérale a été observée (quartile 4 :

moyenne = 7,43, ET=0,03 vs quartile 1 : moyenne = 7,34, ET=0,03 ; P=0,04, Annexe 4). Aucune association n'a été observée avec les boissons édulcorées (P=0,07).

Tableau 7 : Associations entre la consommation de boissons sucrées et édulcorées et le risque de cancer, à partir de modèles de Fine et Gray, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2018 (N=101 257)*

		Quartiles sexe-spécifiques†					Modèle continu‡	
		1	2	3	4	P-tendance	sHR (IC 95%)	P-tendance
		sHR (IC 95%)	sHR (IC 95%)	sHR (IC 95%)	sHR (IC 95%)			
	Tous cancers							
Boissons sucrées	N participants, N cas incidents	25314,743	25314,507	25315,529	25314,414		101 257,2193	
	1	1,09 (0,98 - 1,23)	1,18 (1,05 - 1,33)	1,30 (1,17 - 1,52)	<,0001		1,18 (1,10 - 1,27)	<,0001
Boissons sucrées hors jus de fruits 100%	N participants, N cas incidents	25314,1047	25314,330	25315,446	25314,370		101 257,2193	
	1	0,79 (0,69 - 0,92)	0,98 (0,97 - 1,10)	1,06 (1,02 - 1,21)	0,03		1,19 (1,08 - 1,32)	0,0004
Jus de fruits 100%	N participants, N cas incidents	25313,863	25315,232	25315,572	25314,526		101 257,2193	
	1	0,96 (0,82 - 1,13)	1,09 (0,97 - 1,21)	1,14 (1,01 - 1,29)	0,01		1,12 (1,03 - 1,23)	0,007
Boissons édulcorées	N participants, N cas incidents	25314,1225	25314,539	25319,140	25310,289		101 257,2193	
	1	0,94 (0,80 - 1,10)	0,68 (0,53 - 1,18)	1,00 (0,84 - 1,19)	0,7		1,02 (0,94 - 1,10)	0,6
	Cancer du sein							
Boissons sucrées	N participants, N cas incidents	19931,229	19931,161	19931,166	19931,137		79724,693	
	1	1,09 (0,88 - 1,33)	1,15 (0,94 - 1,42)	1,37 (1,08 - 1,73)	0,01		1,22 (1,07 - 1,39)	0,004
Boissons sucrées hors jus de fruits 100%	N participants, N cas incidents	19931,317	19931,105	19931,148	19931,123		79724,693	
	1	0,77 (0,59 - 0,99)	0,97 (0,79 - 1,19)	1,10 (0,87 - 1,39)	0,3		1,23 (1,03 - 1,48)	0,02
Jus de fruits 100%	N participants, N cas incidents	19930,259	19932,86	19931,181	19931,167		79724,693	
	1	0,96 (0,73 - 1,27)	1,08 (0,89 - 1,32)	1,13 (0,91 - 1,39)	0,2		1,15 (0,97 - 1,35)	0,1
Boissons édulcorées	N participants, N cas incidents	19932,336	19929,205	19936,44	19927,108		79724,693	
	1	1,10 (0,81 - 1,50)	1,41 (0,83 - 2,41)	1,33 (0,98 - 1,75)	0,06		0,97 (0,86 - 1,09)	0,6
	Cancer du sein préménopause							
Boissons sucrées	N participants, N cas incidents	9335,70	14507,57	15383,80	17676,76		56901,283	
	1	0,95 (0,66 - 1,36)	1,21 (0,87 - 1,69)	1,28 (1,09 - 1,83)	0,04		1,26 (1,04 - 1,51)	0,02
Boissons sucrées hors jus de fruits 100%	N participants, N cas incidents	5468,69	17907,69	15808,67	17718,78		56901,283	
	1	0,61 (0,41 - 0,99)	0,84 (0,59 - 1,20)	1,68 (1,45 - 1,74)	0,02		1,37 (1,10 - 1,70)	0,005
Jus de fruits 100%	N participants, N cas incidents	7554,60	18870,73	14285,74	16192,76		56901,283	
	1	0,95 (0,63 - 1,42)	1,06 (0,73 - 1,54)	0,98 (0,67 - 1,43)	0,9		1,10 (0,85 - 1,41)	0,5
Boissons édulcorées	N participants, N cas incidents	1243,8	17936,180	19904,43	17818,52		56901,283	
	1	1,11 (0,49 - 2,49)	1,29 (0,50 - 3,31)	1,23 (0,52 - 2,93)	0,5		0,95 (0,81 - 1,13)	0,6

	Cancer du sein post-ménopause							
Boissons sucrées	N participants, N cas incidents	11664,159	6126,104	5275,86	2717,61		25782,410	
	1	1,17 (0,91 - 1,50)	1,08 (0,83 - 1,42)	1,44 (1,05 - 1,99)	0,04	1,19 (0,98 - 1,44)	0,07
Boissons sucrées hors jus de fruits 100%	N participants, N cas incidents	16043,248	2239,36	4866,81	2634,45		25782,410	
	1	0,95 (0,67 - 1,35)	1,03 (0,79 - 1,34)	0,99 (0,72 - 1,39)	0,9	1,08 (0,79 - 1,47)	0,6
Jus de fruits 100%	N participants, N cas incidents	13524,199	1436,13	6426,107	4396,91		25782,410	
	1	0,81 (0,45 - 1,45)	1,07 (0,84 - 1,36)	1,24 (0,95 - 1,61)	0,1	1,19 (0,96 - 1,48)	0,1
Boissons édulcorées	N participants, N cas incidents	19686,328	3601,25	32,1	2463,56		25782,410	
	1	1,34 (0,99 - 2,10)	1,80 (0,96 - 2,95)	1,10 (0,55 - 2,12)	0,9	1,01 (0,86 - 1,18)	0,9
	Cancer colorectal							
Boissons sucrées	N participants, N cas incidents	25314,89	25314,20	25315,39	25314,18		101257,166	
	1	1,07 (0,71 - 1,60)	1,21 (0,80 - 1,84)	1,07 (0,63 - 1,80)	0,5	1,10 (0,84 - 1,46)	0,5
Boissons sucrées hors jus de fruits 100%	N participants, N cas incidents	25314,89	25314,20	25315,39	25314,18		101257,166	
	1	0,97 (0,58 - 1,59)	1,37 (0,93 - 2,02)	1,01 (0,59 - 1,71)	0,4	1,11 (0,72 - 1,71)	0,7
Jus de fruits 100%	N participants, N cas incidents	25313,80	25315,10	25315,38	25314,38		101257,166	
	1	0,81 (0,40 - 1,62)	0,90 (0,61 - 1,33)	1,19 (0,78 - 1,82)	0,6	1,05 (0,75 - 1,46)	0,8
Boissons édulcorées	N participants, N cas incidents	25314,119	25314,29	25319,4	25310,14		101257,166	
	1	0,65 (0,37 - 1,14)	0,84 (0,21 - 3,42)	0,80 (0,44 - 1,46)	0,4	1,02 (0,94 - 1,10)	0,6
	Cancer de la prostate							
Boissons sucrées	N participants, N cas incidents	5383,107	5383,69	5384,69	5383,46		21533,291	
	1	1,17 (0,86 - 1,59)	1,16 (0,85 - 1,59)	1,39 (0,96 - 2,02)	0,09	1,10 (0,92 - 1,31)	0,3
Boissons sucrées hors jus de fruits 100%	N participants, N cas incidents	5383,164	5383,34	5384,51	5383,42		21533,291	
	1	0,91 (0,62 - 1,35)	1,00 (0,72 - 1,39)	1,19 (0,83 - 1,72)	0,4	1,24 (0,95 - 1,62)	0,1
Jus de fruits 100%	N participants, N cas incidents	5383,135	5383,15	5384,75	5383,66		21533,291	
	1	0,84 (0,46 - 1,52)	0,99 (0,74 - 1,32)	1,04 (0,76 - 1,42)	0,8	0,97 (0,79 - 1,2)	0,8
Boissons édulcorées	N participants, N cas incidents	5382,216	5385,62	5383,0	5383,13		21533,291	
	1	1,10 (0,81 - 1,50)	1,41 (0,83 - 2,41)	1,33 (1,01 - 1,75)	0,1	0,57 (0,24 - 1,34)	0,2

sHR=rapport de risque de sous-distribution, IC=intervalle de confiance
*Modèles multivariables de Fine et de Gray ajustés pour l'âge (échelle de temps), le sexe (dans les modèles pour le cancer global et le cancer colorectal uniquement), la taille, l'IMC, le diabète de type 2 à l'inclusion, l'hypertension artérielle, événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde ou AVC), dyslipidémie (triglycérides et/ou cholestérol), l'apport énergétique (sans alcool), l'apport en sucre provenant d'autres sources alimentaires (toutes sauf les boissons sucrées), l'apport en sodium, l'apport en lipides, l'apport en fruits et légumes, l'apport en alcool, le nombre d'enregistrements alimentaires, le statut tabagique, le niveau d'éducation, l'activité physique et les antécédents familiaux de cancers ; les modèles de cancer du sein ont été ajustés en plus sur le statut ménopausique, l'utilisation d'un traitement hormonal pour la ménopause au départ et pendant le suivi, de l'utilisation d'une contraception orale au départ et pendant le suivi, et le nombre d'enfants.
† Quartiles sexe-spécifiques de consommation des différentes boissons.
‡Pour les boissons sucrées (toutes), les boissons sucrées sauf les jus de fruits 100% et les jus de fruits 100%, les rapports de risque de sous-distribution sont donnés pour une augmentation de 100 mL/j. Pour les boissons édulcorées, les rapports de risque de sous-distribution sont donnés pour une augmentation de 10 mL/j.

1.4. Discussion et comparaison avec la littérature

Dans cette étude, nous avons constaté qu'une augmentation de la consommation de boissons sucrées était positivement associée au risque de cancer au global et de cancer du sein. Lorsque le groupe des boissons sucrées a été divisé en jus de fruits 100% et autres boissons sucrées, la consommation des deux types de boissons était associée à un risque plus élevé de cancer au global. En revanche, aucune association n'a été détectée entre la consommation de boissons édulcorées et le risque de cancer dans cette étude. Ces résultats étaient robustes après un large éventail d'analyses de sensibilité.

À l'exception du cancer du pancréas (non significatif) (341), aucune méta-analyse n'a été réalisée par le WCRF/IARC sur l'association entre les boissons sucrées et le risque de cancer. Une méta-analyse (342) n'a pas montré d'association entre la consommation de boissons sucrées et gazeuses et le risque de cancer au global et par localisations spécifiques, contrairement à nos résultats. Cependant, cette étude, financée par l'une des plus grandes sociétés de sodas, n'a pas séparé les boissons sucrées et édulcorées, ce qui a pu atténuer un rôle potentiel du sucre (qui semble être le principal moteur des associations dans notre étude). Genkinger *et al*. (343) ont observé un risque accru de cancer du pancréas associé à la consommation de boissons gazeuses sucrées (14 cohortes), tandis que Navarrete-Muñoz *et al*. (344) n'ont observé aucune association dans la cohorte EPIC ("*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*"). Les données sont plus rares concernant les autres localisations cancéreuses, notamment pour le cancer du sein, pour lequel, à notre connaissance, seules deux cohortes prospectives ont été publiées : de façon cohérente avec nos résultats, Hodge *et al*. (258) ont observé un risque accru de cancer du sein associé aux boissons sucrées (« *Melbourne Collaborative Cohort Study* », participants âgés de 40 ans et plus, 946 cas). Contrairement à nos résultats, Makarem *et al.* (345) n'ont pas observé d'association avec le cancer du sein (« *Framingham Offspring cohort* »), ce qui pourrait résulter d'un manque de puissance statistique (124 cas). En accord avec nos résultats, une méta-analyse récente (346) n'a observé aucune association pour le risque de cancer colorectal, même si la puissance statistique était limitée pour ce cancer dans notre cohorte. De plus, des associations ont été observées entre la consommation de jus de fruits et un risque accru de carcinomes thyroïdiens (347), et dans la cohorte EPIC entre les agrumes et les jus de fruits et un risque accru de carcinomes basocellulaires et spinocellulaires de la peau (348). À noter que, malgré leur image globalement saine et naturelle dans la population générale (349), les jus de fruits 100% contiennent généralement des niveaux élevés de sucres simples, comparables à ceux d'un soda ordinaire (environ 7 morceaux de sucre pour 33 cl) (350), et leurs

index glycémiques sont plus élevés que ceux des fruits entiers (351).

L'association entre les boissons sucrées et le risque de cancer peut s'expliquer en partie par leur effet sur la survenue du surpoids et de l'obésité (333,334,352), car à son tour, l'excès de poids est un facteur de risque important pour de nombreuses localisations de cancers (353). Cependant, dans cette étude, toutes les analyses testant différents ajustements ou stratifications liés à l'IMC ou à la variation de poids au cours du suivi ont donné des résultats similaires. Ces éléments suggèrent que le surpoids et la prise de poids ne sont peut-être pas les seuls moteurs de l'association entre les boissons sucrées et le risque de cancer. Plus précisément, il a été suggéré que les boissons sucrées pourraient favoriser les gains d'adiposité viscérale indépendamment du poids corporel (354). Deux essais randomisés soutiennent également l'hypothèse selon laquelle les boissons sucrées favorisent les dépôts d'adiposité viscérale (355,356), qui pourrait encourager la tumorigenèse (357). Dans notre étude, la consommation de boissons sucrées était associée à une adiposité viscérale accrue, ce qui suggère qu'elle pourrait avoir joué un rôle dans l'association avec le cancer, indépendamment du poids corporel global.

Une autre voie pourrait être liée à l'indice et la charge glycémique élevés des boissons sucrées. L'indice glycémique a été associé à l'hyperinsulinémie et au diabète de type 2 (358), tous deux potentiellement impliqués dans la carcinogenèse mammaire (359). Les sucres rapidement absorbés ont été associés au risque de cancer du sein post-ménopausique chez les femmes en surpoids et ayant un tour de taille élevé dans la cohorte EPIC-France (E3N) (360). De plus, la charge glycémique a été associée à une augmentation des marqueurs pro-inflammatoires, tels que la CRP (361), et il a été suggéré que l'inflammation systémique pourrait augmenter le risque de plusieurs cancers, dont le cancer du sein (362). En outre, l'index glycémique a également été associé à différentes localisations de cancers, dont le sein dans certaines études prospectives (335,336,363,364). Dans la présente étude, la consommation quotidienne de sucre provenant des boissons sucrées était positivement associée au cancer au global et au cancer du sein en particulier. De plus, l'ajustement sur le sucre provenant des boissons sucrées a fait disparaitre l'association entre les boissons sucrées et le cancer. Ces résultats suggèrent que la relation observée entre les boissons sucrées et le risque de cancer était fortement déterminée par leur teneur en sucre.

Bien que le sucre semble être un facteur important dans cette association, d'autres composés pourraient également jouer un rôle, comme le 4-MEI, un contaminant dans les boissons qui contiennent du colorant au caramel (fréquemment utilisé dans les sodas au cola) (121).

Les résultats non significatifs observés concernant l'association entre les boissons édulcorées et le risque de cancer doivent être considérés avec prudence. En effet, la puissance statistique peut avoir été limitée pour étudier ces associations en raison de la relativement faible consommation de boissons édulcorées dans cette étude (médiane = 6,9 mL/j). De plus, les édulcorants sont utilisés dans plusieurs autres catégories de produits alimentaires (par exemple, les yaourts, les bonbons ou chewing-gum, etc.). De ce fait, le proxy « boissons édulcorées », souvent utilisé dans les études épidémiologiques, ne fournit qu'une vision tronquée de l'apport en édulcorants. Une approche prenant en compte l'ensemble des sources d'édulcorants et permettant de distinguer les différents additifs correspondants est nécessaire (cf. ci-après) pour étudier plus finement les associations entre exposition aux édulcorants et risque de cancer.

En conclusion, les résultats de cette étude suggèrent qu'une consommation plus élevée de boissons sucrées pourrait être positivement associée au risque de cancer au global et notamment celui du sein. Il convient de noter que les jus de fruits à 100% étaient également associés au risque de cancer au global dans cette étude. Si ces résultats sont reproduits dans d'autres études prospectives à grande échelle et soutenus par des données expérimentales mécanistiques, et compte tenu de la consommation massive de boissons sucrées dans les pays occidentaux, ces boissons représenteraient un facteur de risque modifiable pour la prévention du cancer, au-delà de leur impact bien établi sur la santé cardiométabolique. Ces données soutiennent la pertinence des recommandations nutritionnelles existantes visant à limiter la consommation de boissons sucrées, y compris les jus de fruits 100% (255,365), ainsi que des actions politiques telles que la taxation et les restrictions publicitaires ciblant les boissons sucrées, qui pourraient potentiellement contribuer à la réduction de l'incidence du cancer (366,367).

2. Boissons édulcorées et sucrées et risque de maladies cardiovasculaires

Eloi Chazelas, Charlotte Debras, Bernard Srour, Léopold K. Fezeu, Chantal Julia, Serge Hercberg, Mélanie Deschasaux, Mathilde Touvier.

Sugary Drinks, Artificially-Sweetened Beverages, and Cardiovascular Disease in the NutriNet-Santé Cohort. 2020. Journal of the American College of Cardiology.

https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.075

L'article, publié sous forme de *short paper*, est présenté en Annexe 5. Les méthodes d'épidémiologie étiologique sur la cohorte prospective NutriNet-Santé sont globalement similaires à celles utilisées dans l'article précédent.

2.1. Contexte et but de l'étude

L'impact des boissons sucrées sur le diabète et autres pathologies métaboliques est aujourd'hui bien établi, les boissons édulcorées sont commercialisées comme une alternative en théorie plus saine, pourtant, des études ont commencé à émerger concernant leur potentiel impact sur le diabète, l'hypertension, l'obésité et le syndrome métabolique (217,218,220,221).

L'objectif de cette étude était d'investiguer les relations entre la consommation de boissons sucrées, de boissons édulcorées, et le risque de maladies cardiovasculaires dans la cohorte NutriNet-Santé.

2.2. Méthodes

Nous avons étudié ici la consommation journalière de boissons édulcorées et de boissons sucrées chez les participants de la cohorte NutriNet-Santé. Jusqu'au 23 octobre 2019, 104 760 participants, sans MCV à l'inclusion et ayant fourni au moins deux enregistrements alimentaires valides au cours de leurs deux premières années de suivi, ont été inclus.

Pour chaque type de boisson (édulcorées et sucrées), trois catégories de consommation ont été définies : non-consommateurs, faibles consommateurs et forts consommateurs (séparés par la médiane sexe spécifique parmi les consommateurs). Des modèles de Cox à risque proportionnel multi-ajustés (avec l'âge en échelle de temps) ont été réalisés (méthode décrite page 84).

Les liens entre excès de sucre et troubles métaboliques sont relativement connus du public et pourraient amener certains participants présentant ce type de troubles ou des signes précliniques

de maladies cardiovasculaires à diminuer leur consommation de boissons sucrées, voire à se tourner vers des boissons édulcorées comme alternative (sur conseil médical ou diététique ou de leur propre initiative). Ainsi, afin de limiter au maximum un potentiel biais de causalité inverse, les cas survenant au cours des trois premières années de suivi ont été exclus des analyses.

Le modèle principal été ajusté sur l'âge (échelle de temps), le sexe, l'IMC (kg/m^2, continu), le nombre d'enregistrements alimentaires (continu), le statut tabagique (jamais, ancien, actuel), le niveau d'éducation (<Baccalauréat, Bac à <Bac+2, ≥Bac+2), le niveau d'activité physique (classé selon les recommandations de l'IPAQ), les antécédents familiaux de MCV (oui/non), l'apport énergétique sans alcool (kcal/j, continu) ; les consommations de sucre provenant d'autres sources alimentaires, les consommations d'alcool, de fruits et légumes, de viande rouge et charcuteries, de noix, de céréales complètes, de légumineuses, d'acides gras saturés, de sodium (g/j, continu), la proportion d'aliments ultra-transformés dans l'alimentation (classification NOVA) ; la présence à l'inclusion de diabète de type 2, de dyslipidémie, d'hypertension, d'hypertriglycéridémie (oui/non pour chaque variable) et les traitements pour ces pathologies (oui/non pour chaque variable). Les modèles de boissons édulcorées et sucrées étaient ajustés mutuellement : le modèle boissons édulcorées était donc ajusté sur les apports en boissons sucrées et inversement.

2.3. Résultats

L'âge moyen à l'inclusion était de 42,9 ans (ET 14,6). Le nombre moyen d'enregistrements alimentaires était de 5,7 (ET 3,1). L'IMC moyen était de 23,7 kg/m^2 (ET 4,5), 17,2% étaient des fumeurs actuels, 31,7% avaient des antécédents familiaux de MCV. La prévalence initiale du diabète de type 2 était de 1,4%, l'hypercholestérolémie de 8,0%, l'hypertension de 8,2% et l'hypertriglycéridémie de 1,4%. Au cours du suivi, 1 379 premiers cas incidents de MCV sont survenus.

Comme l'illustre la Figure 18, par rapport aux non-consommateurs, les plus grands consommateurs de boissons sucrées et édulcorées ont présenté des risques plus élevés de premiers cas de MCV (HR=1,20 (1,04-1,40), P-tendance=0,009) et (HR=1,32 (1,00-1,73), P-tendance=0,03), respectivement.

Les associations entre les boissons sucrées, édulcorées et les MCV n'ont pas été modifiées par l'IMC, le tabagisme ou l'activité physique (P-interaction pour les boissons sucrées=0,7, 0,3, 0,4, et pour les boissons édulcorées=0,1, 0,3, 0,5, respectivement).

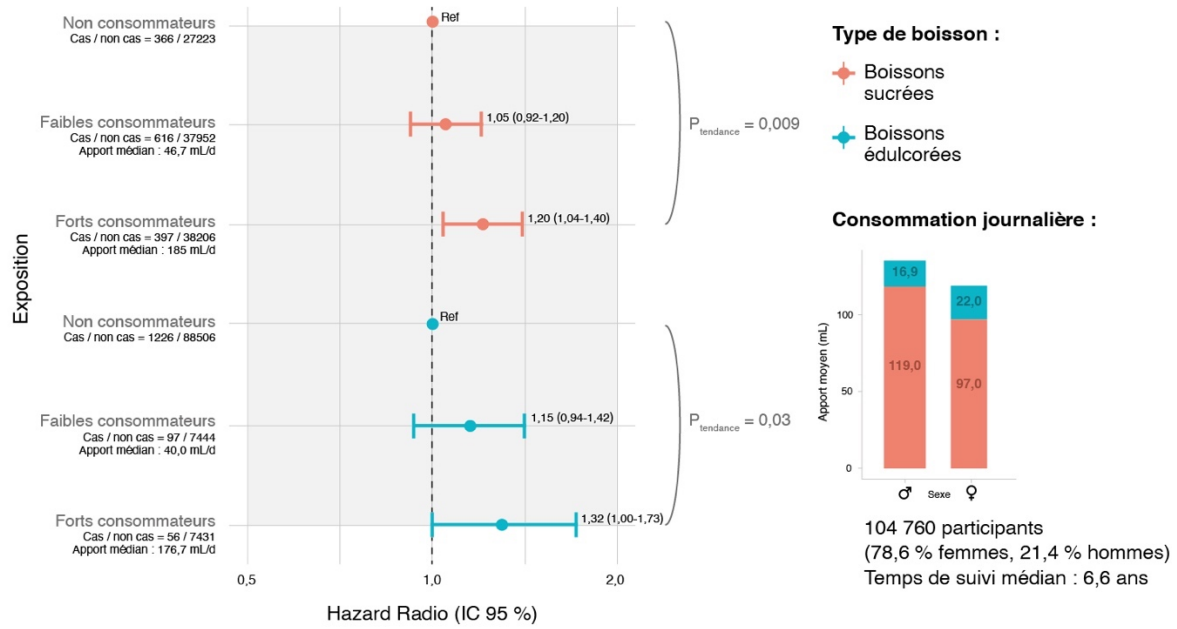


Figure 18 : Associations entre la consommation de boissons édulcorées, de boissons sucrées et le risque de maladies cardiovasculaires à partir de modèles de Cox multi-ajustés à risques proportionnels, cohorte NutriNet-Santé, 2009-2019

2.4. Discussion et comparaison avec la littérature

Dans cette étude, la consommation de boissons sucrées, mais également celle de boissons édulcorées étaient toutes deux associées à un risque plus élevé de MCV, suggérant que les boissons édulcorées ne seraient pas une alternative favorable aux boissons sucrées pour la santé cardiovasculaire.

De précédentes méta-analyses d'études prospectives ont mis en évidence des associations entre la consommation de boissons sucrées et édulcorées et le risque de syndrome métabolique, de diabète de type 2, d'obésité et d'hypertension (217,218,220,221). Une autre méta-analyse de 2017 a montré que la consommation d'édulcorants (généralement sous forme de boissons édulcorées) était associée significativement à une augmentation du poids corporel, de l'IMC et du tour de taille (210). Concernant le risque de MCV, une méta-analyse a montré une association entre la consommation de boissons sucrées et le risque d'AVC et d'infarctus du myocarde, et entre la consommation de boissons édulcorées et le risque d'AVC (368). Une

autre méta-analyse a observé une association positive entre la consommation de boissons sucrées et le risque de développer une maladie coronarienne (369).

Divers mécanismes permettraient d'expliquer les associations observées ici. Premièrement, la consommation de boissons sucrées et édulcorées pourrait augmenter le risque de MCV par le biais d'une augmentation du risque d'obésité et de diabète. De plus, l'index glycémique élevé des boissons sucrées pourrait entraîner une inflammation et une résistance à l'insuline (370), l'inflammation étant importante dans la physiopathologie des troubles métaboliques, et pouvant contribuer à l'athérosclérose et donc à un risque accru de maladies cardiovasculaires (371). Concernant les boissons édulcorées, les édulcorants peuvent se lier aux récepteurs du goût sucré et stimuler la libération d'hormones incrétines, entrainant une hyperinsulinémie et à long terme une potentielle résistance à l'insuline (243), ce qui favorise l'appétit et la prise de poids (372). Une autre hypothèse suggère que chez les consommateurs réguliers d'édulcorants, comme le goût sucré n'est plus forcément associé à un apport énergétique, la régulation énergétique serait moins efficace et les apports caloriques seraient accrus lors de la consommation d'aliments sucrés normaux (et riches en calories) (244,245). Enfin, d'autres études mécanistiques suggèrent divers impacts métaboliques des édulcorants, notamment via la perturbation du microbiote intestinal (212–215).

Dans cette étude, une consommation plus élevée de boissons sucrées et de boissons édulcorées était associée à un risque plus élevé de MCV, ce qui suggère que les boissons édulcorées pourraient ne pas être un substitut sain aux boissons sucrées lorsque l'on considère la santé cardiovasculaire. Ces données apportent des arguments supplémentaires dans un contexte mondial où le débat sur les taxes autour des boissons sucrées se poursuit.

3. Édulcorants et risque de cancers

Charlotte Debras, Eloi Chazelas, Bernard Srour, Nathalie Druesne-Pecollo, Younes Esseddik, Fabien Szabo de Edelenyi, Cédric Agaësse, Alexandre De Sa, Rebecca Lutchia, Stéphane Gigandet, Inge Huybrecht, Chantal Julia, Emmanuelle Kesse-Guyot, Benjamin Allès, Valentina A. Andreeva, Pilar Galan, Serge Hercberg, Mélanie Deschasaux-Tanguy, Mathilde Touvier.

Artificial sweeteners and cancer risk in the prospective NutriNet-Santé cohort. Soumis.

L'article issu de ces analyses est présenté en Annexe 6. Mon rôle dans cet article (dont je suis second auteur) a été d'élaborer la base de données d'exposition aux additifs édulcorants et de co-encadrer Charlotte Debras (doctorante en deuxième année de thèse), en étant en appui sur les décisions méthodologiques et interprétations des analyses. J'ai également contribué largement au travail bibliographique ayant servi de base à cet article.

3.1. Contexte et but de l'étude

Des études épidémiologiques et expérimentales récentes aux résultats contradictoires ont relancé le débat sur la sécurité des édulcorants. En effet, alors que certaines études épidémiologiques ne soutiennent pas leur implication dans divers évènements de santé (par exemple, perte ou prise de poids (265,373,374), contrôle glycémique (265,373,374), maladies cardiovasculaires/rénales (265)), d'autres suggèrent des associations avec une incidence plus élevée d'obésité, d'hypertension, de syndrome métabolique, de diabète de type 2 (T2D) et d'événements cardiovasculaires (210).

En ce qui concerne le cancer, les expertises précédentes se sont accordées sur le fait que des études supplémentaires, notamment sur des données humaines, étaient nécessaires (246–248). En particulier, les experts ont insisté pour que les autorités de santé publique réévaluent le rôle de l'aspartame dans le développement du cancer (201,375), en se basant sur des résultats antérieurs et récents sur des modèles animaux (200,204–206), des études *in vitro* (202,203,249–251) et dans une moindre mesure sur des données humaines (223,224). En effet, à notre connaissance, aucune cohorte prospective antérieure n'a étudié l'association du risque de cancer avec les apports quantitatifs d'édulcorants provenant de toutes les sources alimentaires, en distinguant les différents types d'édulcorants. D'autres édulcorants soulèvent également des questions quant à leur rôle potentiel dans la cancérogenèse sur la base d'études *in vivo* (200,207).

Jusqu'à présent, les données obtenues chez l'homme ont principalement étudié les apports en édulcorants en utilisant la consommation globale de boissons édulcorées comme proxy. Une évaluation plus précise de l'exposition aux édulcorants à partir d'une gamme plus large d'AUT (par exemple les yaourts aromatisés, les snacks à faible teneur en sucre, les repas prêts à consommer, les édulcorants de table) était donc nécessaire. En outre, étant donné que la plupart des études épidémiologiques précédentes n'ont pas recueilli les noms de marque des produits, les données concernant le type spécifique d'édulcorants consommés par les participants (par exemple : aspartame, acésulfame K, sucralose) faisaient défaut.

Ainsi, l'objectif de notre étude était d'examiner les associations entre les apports en édulcorants (apports totaux et ceux les plus consommés) et le risque de cancer (au global et par localisations les plus fréquentes) dans la cohorte NutriNet-Santé, sur la base de données alimentaires détaillées comprenant les noms/marques des produits industriels.

3.2. Méthodes

Jusqu'au 22 janvier 2021, 102 046 participants (78,5% de femmes) sans cancer à l'inclusion et ayant fourni au moins deux enregistrements alimentaires valides au cours de leurs deux premières années de suivi ont été inclus.

Nos analyses ont porté sur les édulcorants suivants : acésulfame K, aspartame, cyclamates, saccharine, sucralose, glycosides de stéviol et sel d'aspartame-acesulfame. Tous ces édulcorants ont été additionnés pour calculer la variable "total des édulcorants". En outre, étant donné le grand nombre de non-consommateurs pour certains de ces édulcorants (<10% de participants), des analyses spécifiques ont été effectuées sur les plus consommés dans la cohorte : aspartame, acésulfame K et sucralose. Pour chaque variable d'exposition, trois catégories de consommation étaient définies : les non-consommateurs, les faibles consommateurs et les forts consommateurs (ces deux dernières étant séparées par la médiane sexe-spécifique parmi les consommateurs). Des analyses comparant les consommateurs (dans l'ensemble) par rapport aux non-consommateurs ont également été testées.

Nous avons étudié les associations avec les cancers au global, du sein et de la prostate (les localisations les plus fréquentes de la cohorte). Les cancers liés à l'obésité ont aussi été étudiés. Ce sont ceux pour lesquels l'obésité est impliquée dans leur étiologie, comme le reconnaît le WCRF (255) : cancer colorectal, de l'estomac, du foie, de la bouche, du pharynx, du larynx, de

l'œsophage, du sein (avec des associations opposées entre la pré et la postménopause), de l'ovaire, de l'endomètre et de la prostate.

Les associations entre la consommation d'édulcorants (tous les édulcorants, l'aspartame, l'acésulfame-K et le sucralose) et le risque de cancer (globalement et par type) ont été évaluées par des modèles de Cox à risque proportionnel multi-ajustés avec l'âge en échelle de temps.

Les analyses principales ont été ajustées pour les covariables suivantes : l'âge (échelle de temps), le sexe, le niveau d'éducation (<Baccalauréat, Bac à <Bac+2, ≥Bac+2), l'activité physique (élevée, modérée, faible, calculée selon les recommandations de l'IPAQ), le statut tabagique (jamais, ancien, actuel), le nombre de cigarettes fumées en paquets-années, l'IMC (kg/m2, continu), la taille (cm, continu), le pourcentage de prise de poids pendant le suivi, les antécédents médicaux personnels et familiaux (prévalence de diabète de type 1 ou type 2, antécédents familiaux de cancer), le nombre d'enregistrements alimentaires sur 24 heures et les apports en énergie sans alcool (*kcal/j, continu*), groupes d'aliments et nutriments clés pour lesquels un rôle direct ou indirect dans l'étiologie du cancer a été fortement suggéré (255) (alcool, sodium, acides gras saturés, fibres, sucre total, aliments à base de céréales complètes et produits laitiers, g/j, continu). Dans les analyses spécifiques à un édulcorant, les modèles ont été ajustés mutuellement pour la consommation totale de tous les autres édulcorants.

Des stratifications par statut ménopausique ont été réalisées pour les analyses portant sur le cancer du sein. Les analyses du cancer du sein ont également été ajustées pour tenir compte de l'âge à la ménarche (<12 ans, ≥12 ans), l'âge au premier enfant (pas d'enfant, avant 30 ans, ≥30 ans), du nombre d'enfants biologiques, du statut ménopausique à l'inclusion (ménopausée/non ménopausée), de l'utilisation de contraceptifs oraux et du traitement hormonal de la ménopause au départ et pendant le suivi.

Des interactions entre l'IMC (</≥25 kg/m^2) et chaque exposition aux édulcorants (total, aspartame, acésulfame K et sucralose, codés en 3 catégories) ont été testées pour tous les résultats étudiés, en entrant le produit des deux variables dans les modèles de Cox. Une série d'analyses de sensibilité a été réalisée pour évaluer la robustesse des résultats : restriction de la population d'étude aux participants ayant au moins quatre enregistrements alimentaires sur 24h ou exclusion des participants ayant un diabète prévalent. Des modèles avec des ajustements supplémentaires pour les apports en sucres ajoutés, la consommation de boissons sucrées, la proportion d'AUT dans l'alimentation, le fait de suivre un régime amaigrissant/restrictif en

calories et pour les modèles alimentaires "sains" et "occidentaux" (dérivés d'une analyse en composantes principales), au lieu des groupes d'aliments, ont également été testés.

3.3. Résultats

L'âge moyen à l'inclusion était de 42,1 ans (ET 14,5). Le nombre moyen d'enregistrements alimentaires sur 24h était de 5,5 (ET 3,0). Au total, 36,9 % des participants avaient déclarés au moins une fois la consommation d'édulcorants. Le Tableau 8 présente les caractéristiques de base de la population étudiée par catégorie de consommation totale d'édulcorants. Par rapport aux non-consommateurs, les plus grands consommateurs avaient tendance à être plus souvent des femmes, plus jeunes, fumeurs, moins actifs physiquement, plus éduqués et plus susceptibles d'avoir un diabète prévalent. Ils avaient des apports plus faibles en énergie, en alcool, en acides gras saturés, en fibres, en fruits et légumes et en céréales complètes et des apports plus élevés en sodium, en sucre total, en produits laitiers, en aliments et boissons sucrés et en boissons non alcoolisées non sucrées. Le principal édulcorant consommé était l'aspartame, contribuant à 58% des apports totaux en édulcorants, suivi de l'acésulfame K (28%) et du sucralose (10%). Ils étaient respectivement consommés par 27%, 34% et 13% de la population étudiée. Les consommations d'aspartame et d'acésulfame K de tous les participants étaient inférieures aux DJA de 40 et de 9 mg/kg de poids corporel/j, respectivement ; seuls 5 participants dépassaient la DJA de mg/kg de poids corporel/j pour le sucralose (376). Les boissons gazeuses sans sucres ajoutés, les édulcorants de table et les yaourts/fromages blancs étaient les principaux contributeurs à la consommation totale d'édulcorants, représentant respectivement 53%, 30% et 8% des apports.

Au cours du suivi (durée médiane du suivi = 7,8 ans), 2 527 cas incidents de cancer ont été diagnostiqués (dont 723 cancers du sein, 297 cancers de la prostate et 1 509 cancers liés à l'obésité). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 60,6 ans (ET 12,2).

Tableau 8 : Caractéristiques à l'inclusion de la population étudiée, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (N=102 046)[1]

Caractéristiques	Tous les participants	Catégories d'apports en édulcorants[2]			P-value[3]
		Non consommateurs	Faibles consommateurs	Forts consommateurs	
Nombre de participants (%)	102046	64396 (63,1)	18825 (18,4)	18825 (18,4)	
Âge, années (moyenne (ET))	42,11 (14,47)	42,71 (14,67)	42,00 (14,52)	40,2 (13,53)	<0,0001
Femmes	80151 (78,54)	49 027 (76,13)	15562 (82,67)	15562 (82,67)	<0,0001
Taille, cm (moyenne (ET))	166,92 (8,18)	167,24 (8,28)	166,17 (7,94)	166,61 (8,00)	<0,0001
Indice de masse corporelle, kg/m² (moyenne (ET))	23,68 (4,48)	23,28 (4,17)	23,78 (4,48)	24,96 (5,21)	<0,0001
Antécédents familiaux de cancer	38526 (37,75)	24331 (37,78)	7391 (39,26)	6804 (36,14)	<0,0001
Prévalence du diabète de type 1 ou de type 2	1829 (1,79)	823 (1,28)	377 (2,00)	629 (3,34)	<0,0001
Niveau d'éducation					<0,0001
<Baccalauréat	17848 (17,49)	11381 (17,67)	3231 (17,16)	3236 (17,19)	
Bac à <Bac+2	17794 (17,44)	11200 (17,39)	3272 (17,38)	3322 (17,65)	
≥Bac+2	66404 (65,07)	41815 (64,93)	12322 (65,46)	12267 (65,16)	
Statut tabagique					<0,0001
Actuel	17847 (17,49)	11124 (17,27)	2884 (15,32)	3839 (20,39)	
Anciennement	32658 (32,00)	20348 (31,60)	5966 (31,69)	6344 (33,70)	
Jamais	51541 (50,51)	32924 (51,13)	9975 (52,99)	8642 (45,91)	
Niveau d'activité physique[4]					<0,0001
Faible	21278 (20,85)	13061 (20,28)	4028 (21,40)	4189 (22,25)	
Modéré	37857 (37,10)	23727 (36,85)	7258 (38,56)	6872 (36,50)	
Élevé	28741 (28,16)	18750 (29,12)	5039 (26,77)	4952 (26,31)	
Nombre d'enfants biologiques (moyenne (ET))	1,28 (1,28)	1,32 (1,31)	1,25 (1,23)	1,18 (1,21)	<0,0001
Ménopause ou péri-ménopause	28556 (35,49)	17931 (36,45)	5915 (37,84)	4710 (30,13)	<0,0001
Traitement hormonal de la ménopause[5]	3451 (4,29)	2043 (4,15)	734 (4,70)	674 (4,31)	0,01
Contraception orale[6]	22964 (28,54)	13038 (26,5)	4735 (30,29)	5191 (33,2)	<0,0001
Apport énergétique sans alcool, kcal/j (moyenne (ET))	1901,47 (471,93)	1912,91 (478,98)	1894,79 (435,61)	1869,03 (480,85)	<0,0001
Apport en alcool, g/j (moyenne (ET))	7,78 (11,86)	8,1 (12,3)	7,61 (11,04)	6,87 (11,03)	<0,0001

Apport en AGS, g/j (moyenne (ET))	33,21 (12,2)	33,57 (12,36)	33,22 (11,25)	31,95 (12,47)	<0,0001
Apport en sodium, mg/j (moyenne (ET))	2718,86 (892,17)	2708,94 (905,4)	2727,7 (826,05)	2743,95 (909,52)	<0,0001
Consommation de fibres alimentaires, g/j (moyenne (ET))	19,47 (7,26)	19,82 (7,56)	19,02 (6,32)	18,75 (7,03)	<0,0001
Consommation de sucre total, g/j (moyenne (ET))	93,48 (33,49)	92,94 (33,88)	95,44 (31,02)	93,37 (34,41)	<0,0001
Consommation de sucre ajouté, g/j (moyenne (ET))	36,31 (23,95)	38,38 (23,76)	40,13 (22,70)	37,89 (25,71)	<0,0001
Consommation de boissons sucrées, ml/j (moyenne (ET))	48,09 (107,55)	42,96 (103,99)	55,66 (99,14)	58,09 (125,01)	<0,0001
Consommation de fruits et légumes, g/j (moyenne (ET))	404,68 (220,61)	408,66 (223,2)	398,77 (198,31)	396,97 (232,27)	<0,0001
Consommation de produits à base de céréales complètes, g/j (moyenne (ET))	34,43 (46,5)	35,96 (49,65)	31,66 (38,98)	31,95 (41,81)	<0,0001
Consommation de produits laitiers, g/j (moyenne (ET))	196,46 (148,75)	183,53 (145,23)	202,73 (138,05)	234,38 (163,34)	<0,0001
Proportion d'AUT dans l'alimentation (%)	17,47 (9,98)	16,04 (9,17)	17,50 (8,73)	22,32 (12,07)	<0,0001
Régime amaigrissant pendant les deux premières années de suivi	17426 (17,08)	7679 (11,92)	3604 (19,14)	6143 (32,63)	<0,0001
Consommation d'édulcorants, en mg/j (moyenne (ET))	16,07 (49,80)	0,00 (0,00)	7,62 (5,05)	79,47 (91,90)	<0,0001
Consommation d'aspartame, mg/j (moyenne (ET))	9,35 (31,88)	0,00 (0,00)	3,24 (4,06)	47,45 (60,87)	<0,0001
Consommation d'acésulfame K, mg/j (moyenne (ET))	4,65 (15,17)	0,00 (0,00)	2,74 (2,86)	22,44 (29,06)	<0,0001
Consommation de sucralose, mg/j (moyenne (ET))	1,58 (16,21)	0,00 (0,00)	1,09 (1,99)	7,49 (37,09)	<0,0001

[1]Les valeurs sont des chiffres (pourcentages), sauf indication contraire.
[2] Les catégories de consommation ont été définies comme suit : non-consommateurs, petits consommateurs et grands consommateurs, séparés par la médiane par sexe parmi les consommateurs, c'est-à-dire
17,35 mg/j chez les hommes et 19,00 mg/j chez les femmes.
[3] Valeurs pour la comparaison brute entre les trois catégories de consommation d'édulcorants par ANOVA ou test de $\chi 2$ le cas échéant.
[4] Disponible pour 87 876 participants, classés dans les catégories élevée, modérée et faible selon les recommandations de l'IPAQ.
[5] Parmi les femmes ménopausées.
[6] Parmi les femmes non ménopausées.

Par rapport aux non consommateurs, les plus grands consommateurs d'édulcorants avaient un plus grand risque de cancer au global (Tableau 9) (HR=1,12 (1,00-1,25), P-tendance=0,005). En particulier, des risques de cancer plus élevés ont été observés pour l'acésulfame K (HR=1,18 (1,04-1,34), P-tendance=0,003) et l'aspartame (HR=1,20 (1,05-1,38), P-tendance=0,001). Des risques accrus ont été observés pour le cancer du sein (HR=1,25 (1,02-1,53), P-tendance=0,01 ; HR=1,39 (1,11-1,74), P-tendance=0,003 et HR=1,33 (1,05-1,69), P-tendance=0,007 pour les édulcorants, l'acésulfame-K et l'aspartame, respectivement), ainsi que pour les cancers liés à l'obésité (HR=1,16 (1,00-1,33), P-tendance=0,02 ; HR=1,23 (1,04-1,45), P-tendance=0,01 et HR=1,22 (1,02-1,45), P-tendance=0,01 pour les édulcorants, l'acésulfame K et l'aspartame, respectivement). Les associations étaient cohérentes dans les analyses entre les non-consommateurs et les consommateurs (Tableau 9). Les analyses menées chez les femmes pré-ménopausées et post-ménopausées ont montré de manière distincte que les associations avec les cancers du sein avaient tendance à être plus prononcées chez les femmes post-ménopausées (Annexe 6). Aucune association n'a été trouvée avec le cancer de la prostate (Tableau 9). Aucune interaction n'a été détectée avec l'IMC (tous les P>0,05, données non tabulées). Les résultats sont restés similaires dans toutes les analyses de sensibilité (Annexe 6).

Tableau 9 : Association entre les apports totaux en édulcorants, acésulfame K, aspartame et sucralose et le risque de cancer, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (N=102 046)[1]

	Exposition		Non consommateurs	Consommateurs	P-tendance	Non consommateurs	Faibles consommateurs[2]	Forts consommateurs[2]	P-tendance
Tous cancers	Édulcorants totaux (mg/j)	N total / N cas incidents	64396 / 1508	37650 / 1019		64396 / 1508	18825 / 584	18825 / 435	
		HR (95% IC)	1	1,17 (1,07-1,27)	0,0003	1	1,20 (1,09-1,33)	1,12 (1,00-1,25)	0.005
	Aspartame (mg/j)	N total / N cas incidents	73599 / 1729	28447 / 798		73599 / 1729	14216 / 513	14231 / 285	
		HR (95% IC)	1	1,18 (1,08-1,29)	0,0003	1	1,17 (1,05-1,29)	1,20 (1,05-1,38)	0.001
	Acésulfame K (mg/j)	N total / N cas incidents	67149 / 1574	34897 / 953		67149 / 1574	17456 / 579	17441 / 374	
		HR (95% IC)	1	1,15 (1,06-1,25)	0,001	1	1,14 (1,03-1,26)	1,18 (1,04-1,34)	0.003
	Sucralose (mg/j)	N total / N cas incidents	88164 / 2170	13882 / 357		88164 / 2170	6848 / 211	7034 / 146	
		HR (95% IC)	1	1,02 (0,91-1,14)	0,8	1	1,03 (0,89-1,19)	0,98 (0,82-1,16)	1
Cancer du sein	Édulcorants totaux (mg/j)	N total / N cas incidents	49196 / 394	31267 / 327		49196 / 394	15633 / 181	15634 / 146	
		HR (95% IC)	1	1,24 (1,06-1,44)	0,007	1	1,23 (1,02-1,47)	1,25 (1,02-1,53)	0.01
	Aspartame (mg/j)	N total / N cas incidents	56537 / 463	23926 / 258		56537 / 463	11962 / 157	11964 / 101	
		HR (95% IC)	1	1,25 (1,07-1,47)	0,006	1	1,23 (1,01-1,49)	1,33 (1,05-1,69)	0.007
	Acésulfame K (mg/j)	N total / N cas incidents	51395 / 413	29068 / 308		51395 / 413	14547 / 175	14521 / 133	
		HR (95% IC)	1	1,24 (1,06-1,44)	0,007	1	1,19 (0,99-1,43)	1,39 (1,11-1,74)	0.003
	Sucralose (mg/j)	N total / N cas incidents	68971 / 599	11492 / 122		68971 / 599	5651 / 69	5841 / 53	
		HR (95% IC)	1	1,09 (0,89-1,33)	0,4	1	1,07 (0,83-1,38)	1,10 (0,82-1,47)	0.4
Cancer de la prostate	Édulcorants totaux (mg/j)	N total / N cas incidents	15467 / 206	6583 / 91		15467 / 206	3291 / 52	3292 / 39	
		HR (95% IC)	1	1,11 (0,86-1,44)	0,4	1	1,07 (0,79-1,46)	1,18 (0,83-1,68)	0.3
	Aspartame (mg/j)	N total / N cas incidents	17376 / 228	4674 / 69		17376 / 228	2337 / 50	2337 / 19	
		HR (95% IC)	1	1,10 (0,83-1,45)	0,5	1	1,15 (0,82-1,60)	1,16 (0,70-1,92)	0.4
	Acésulfame K (mg/j)	N total / N cas incidents	16031 / 211	6019 / 86		16031 / 211	3009 / 54	3010 / 32	
		HR (95% IC)	1	1,12 (0,87-1,45)	0,4	1	1,09 (0,79-1,49)	1,41 (0,94-2,13)	0.1
	Sucralose (mg/j)	N total / N cas incidents	19582 / 268	2468 / 29		19582 / 268	1234 / 17	1234 / 12	
		HR (95% IC)	1	0,96 (0,65-1,42)	0,8	1	0,85 (0,52-1,39)	1,24 (0,69-2,23)	0.8

Cancers liés à l'obésité	Édulcorants totaux (mg/j)	N total / N cas incidents	64578 / 909	37785 / 600		64578 / 909	18891 / 333	18894 / 267	
		HR (95% IC)	1	1,14 (1,02-1,27)	0,02	1	1,12 (0,99-1,28)	1,16 (1,00-1,33)	0.02
	Aspartame (mg/j)	N total / N cas incidents	73812 / 1034	28551 / 475		73812 / 1034	14274 / 308	14277 / 167	
		HR (95% IC)	1	1,17 (1,04-1,31)	0,008	1	1,15 (1,00-1,31)	1,22 (1,02-1,45)	0.01
	Acésulfame K (mg/j)	N total / N cas incidents	67337 / 941	35026 / 568		67337 / 941	17519 / 341	17507 / 227	
		HR (95% IC)	1	1,14 (1,03-1,28)	0,02	1	1,11 (0,97-1,26)	1,23 (1,04-1,45)	0.01
	Sucralose (mg/j)	N total / N cas incidents	88427 / 1306	13936 / 203		88427 / 1306	6871 / 121	7065 / 82	
		HR (95% IC)	1	0,96 (0,83-1,12)	0,6	1	0,97 (0,80-1,17)	0,93 (0,74-1,17)	0.5

[1] Les durées moyennes de suivi pour le cancer global, le cancer du sein, le cancer de la prostate et les cancers liés à l'obésité étaient respectivement de 7,8, 7,7, 8,8 et 7,7 ans. Les personnes-années étaient respectivement de 708 076, 551 546, 156 993 et 708 392.
Les modèles de risques proportionnels multivariables de Cox ont été ajustés pour (= modèle principal) l'âge (échelle de temps), le sexe (sauf pour le sein et la prostate), l'IMC (continu, kg/m2), la taille (continu, cm), le pourcentage de prise de poids pendant le suivi (continu), l'activité physique (élevée, modérée, faible, calculée selon les recommandations de l'IPAQ), le statut tabagique (jamais, ancien, actuel), le nombre de cigarettes fumées en paquets-années (continu), le niveau d'éducation (moins d'un diplôme d'études secondaires, <2 ans après un diplôme d'études secondaires, ≥2 ans après un diplôme d'études secondaires), nombre d'enregistrements alimentaires sur 24h (continu), antécédents familiaux de cancer (oui, non), diabète prévalent (oui, non), apport énergétique sans alcool (continu, kcal/j), apports quotidiens (continu, g/j) de : alcool, sodium, acides gras saturés, fibres, sucre, fruits et légumes, aliments complets et produits laitiers.
Les modèles de cancer du sein ont également été ajustés pour l'âge à la ménarche (<12 ans, ≥12 ans), l'âge au premier enfant (pas d'enfant, avant 30 ans, ≥30 ans), le nombre d'enfants biologiques (continu), le statut ménopausique de base (ménopausée, non ménopausée), l'utilisation de contraceptifs oraux au départ et pendant le suivi (oui, non) et le traitement hormonal de la ménopause au départ et pendant le suivi (oui, non).
Tous les modèles ont été mutuellement ajustés pour la consommation d'édulcorants autres que celui étudié.

[2] Les seuils sexe-spécifiques chez les consommateurs étaient de 17,35 mg/j chez les hommes et 19,00 mg/j chez les femmes pour les édulcorants totaux, 14,45 mg/j chez les hommes et 15,39 mg/j chez les femmes pour l'aspartame, 5,11 mg/j chez les hommes et 5,51 mg/j chez les femmes pour l'acésulfame K et 3,46 mg/j chez les hommes et 3,43 mg/j chez les femmes pour le sucralose.

3.4. Discussion et comparaison avec la littérature

Les résultats de cette étude suggèrent une association positive entre la consommation d'édulcorants, plus particulièrement l'acésulfame K et l'aspartame, et le risque de cancer (toutes localisations, sein et cancers liés à l'obésité).

À notre connaissance, aucune cohorte prospective n'a étudié directement l'association entre les apports quantitatifs d'édulcorants et le risque de cancer, en distinguant les différents types d'édulcorants et en prenant en compte l'ensemble du régime alimentaire. Cependant, différentes cohortes se sont basées sur des proxy de la consommation d'édulcorants. La consommation d'aspartame a été évaluée par le biais des boissons édulcorées dans la cohorte NIH-AARP (223) et aucune association avec les cancers hématopoïétiques et cérébraux n'a été observée. La consommation d'édulcorants de table a également été étudiée dans deux cohortes américaines : la « *Nurses' Health Study* » (NHS) et la « *Health Professionals Follow-Up Study* » (HPFS) (224) ; ainsi que dans la « *Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort* » (CSP-II) (256). Les résultats de ces études étaient contradictoires. McCullough *et al.* n'ont trouvé aucune association avec le lymphome non hodgkinien dans la cohorte CSP-II (256). En revanche, Schernhammer *et al.* (224), qui ont ajusté leur modèle pour divers facteurs alimentaires supplémentaires, ont observé des risques accrus chez les participants masculins pour le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple. D'autres études n'ont pas examiné les édulcorants mais l'ensemble du groupe des boissons édulcorées. Une méta-analyse publiée en 2021 (257) ne comportait pas suffisamment d'études sur les boissons édulcorées, les auteurs n'ont pu étudier que le cancer du pancréas pour lequel ils ont trouvé une tendance positive, bien que non significative. Cependant, les boissons édulcorées ont récemment été étudiées dans le cadre de l'étude de cohorte collaborative de Melbourne, révélant une association positive avec les cancers non liés à l'obésité (222) mais pas avec les cancers liés à l'obésité (258). L'évaluation de la consommation d'édulcorants par le biais des boissons édulcorées pourrait toutefois ne pas être suffisante pour détecter leur rôle dans le développement du cancer, car de nombreux autres aliments sont également vecteurs d'édulcorants (par exemple, les céréales pour petit-déjeuner, les yaourts, les glaces, les édulcorants de table). Diverses associations ont été trouvées entre les édulcorants ou les boissons édulcorées et un large éventail de localisations cancéreuses dans plusieurs études cas-témoins, cependant, il convient d'être prudent dans l'interprétation en raison d'un biais potentiel de causalité inverse (259–264). Plusieurs essais randomisés contrôlés ont testé l'effet des édulcorants sur des paramètres de santé tels que le poids corporel, l'IMC, le

contrôle glycémique et le comportement alimentaire (265). Mais aucun, à notre connaissance, n'a considéré le cancer comme un résultat primaire ou secondaire.

La cancérogénicité des édulcorants a longtemps été suspectée sur la base de plusieurs études expérimentales *in vitro* et *in vivo*. Certains résultats obtenus sur des modèles de rongeurs suggéraient que l'aspartame était associé à des risques plus élevés de différents cancers (lymphomes et leucémies (204–206), carcinomes hépatocellulaires et alvéolaires/bronchiolaires (377)) à des niveaux de dose comparables à ceux auxquels les humains peuvent être exposés. Bien que ces résultats aient été controversés (252), ils ont été récemment confirmés chez les rats (201,208), ce qui renforce la nécessité d'une évaluation actualisée de la cancérogénicité de l'aspartame et de la dose journalière acceptable. La toxicité de l'aspartame a également été étudiée dans plusieurs études *in vitro* (202,203,249–251), suggérant sa cancérogénicité (249), potentiellement par le biais de mécanismes liés à l'inflammation et l'apoptose (251). Il a été observé que l'exposition à l'aspartame supprime l'apoptose dans les cellules cancéreuses (203) et favorise les espèces réactives de l'oxygène et les dommages à l'ADN (202). En outre, l'équipe de Soffritti a plus récemment montré que le sucralose augmentait le risque de tumeurs malignes et de néoplasie hématopoïétique chez la souris (207). Une étude *in vivo* a montré que l'acésulfame K et la saccharine provoquaient encore plus de dommages à l'ADN que l'aspartame (200). Enfin, Suez *et al.* ont révélé l'implication de 3 édulcorants (saccharine, sucralose et aspartame) dans la modification du microbiote intestinal (induction d'une dysbiose et d'une intolérance au glucose chez la souris et chez des sujets humains sains) (212), qui à son tour pourrait être impliqué dans le développement de certains cancers (378).

Cette étude prospective suggère l'existence d'associations entre les édulcorants, en particulier l'acésulfame K et l'aspartame, et le risque de cancer, plus particulièrement les cancers liés au sein et à l'obésité. Ces résultats doivent être reproduits dans d'autres cohortes prospectives et les mécanismes sous-jacents doivent être identifiés par des études expérimentales. Les édulcorants sont présents dans des milliers de produits alimentaires et de boissons dans le monde et sont consommés quotidiennement par des millions de citoyens. Nos résultats fournissent des informations importantes et nouvelles pour répondre aux controverses sur leurs effets néfastes potentiels sur la santé et sont particulièrement pertinents dans le contexte de la réévaluation approfondie des édulcorants en cours par l'EFSA et par d'autres agences au niveau mondial.

4. Conclusion

Dans cette partie, nous avons montré que les boissons sucrées, mais pas les boissons édulcorées, étaient associées au risque de cancer au global et de cancer du sein. Nous avons ensuite montré que les boissons édulcorées et sucrées étaient associées au risque de MCV. En étudiant la consommation d'édulcorants dans leur ensemble, nous avons identifié une association avec le risque de cancer et plus particulièrement les cancers liés au sein et à l'obésité. Cette association était particulièrement observée avec la consommation d'acésulfame K et d'aspartame. Ces résultats sont particulièrement importants dans le contexte de la réévaluation des édulcorants en cours par l'EFSA. Ils demandent des réplications dans d'autres études prospectives à grande échelle et une exploration des mécanismes sous-jacents.

PARTIE 3 : NITRITES, NITRATES ET RISQUE DE CANCER

Dans cette partie, nous avons étudié les associations entre les apports en nitrates et en nitrites (en distinguant les sources naturelles, via les aliments ou l'eau de boisson, et les additifs alimentaires) et le risque de cancer.

1. Nitrites, nitrates et risque de cancer

Eloi Chazelas, Fabrice Pierre, Nathalie Druesne-Pecollo, Younes Esseddik, Fabien Szabo de Edelenyi, Cédric Agaesse, Alexandre De Sa, Rebecca Lutchia, Stéphane Gigandet, Bernard Srour, Charlotte Debras, Inge Huybrechts, Chantal Julia, Emmanuelle Kesse-Guyot, Benjamin Allès, Pilar Galan, Serge Hercberg, Mélanie Deschasaux-Tanguy, Mathilde Touvier.

Nitrites and nitrates from food additives and natural sources and cancer risk: results from the NutriNet-Santé cohort. Soumis.

L'article issu de ces analyses est présenté en Annexe 7.

1.1. Contexte et but de l'étude

Les nitrites et nitrates sont naturellement présents dans l'eau et le sol et sont couramment ingérés à partir de l'eau potable et de diverses sources alimentaires (234). Ils sont également fréquemment utilisés comme additifs pour augmenter la durée de conservation et éviter la croissance bactérienne, ce qui donne une coloration rosée au jambon et à d'autres viandes transformées (234). L'état actuel des connaissances a conduit le CIRC à classer la consommation de charcuterie comme "cancérogène pour l'homme" (groupe 1) (153), conformément aux conclusions du WCRF (235). Au-delà d'autres mécanismes indépendants impliquant notamment le fer héminique, les propriétés cancérigènes des composés nitrosés provenant des additifs nitrités de la charcuterie sont des candidats sérieux pour expliquer ces associations. L'ingestion de nitrates ou de nitrites dans des conditions qui entraînent une formation endogène de composés nitrosés est d'ailleurs classée comme probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A) par le CIRC (153). Toutefois, à ce jour, les données épidémiologiques chez l'homme concernant les associations entre additifs nitrés et risque de cancer sont encore limitées (239). En effet, la plupart des études épidémiologiques réalisées jusqu'ici n'étaient pas en mesure de distinguer les nitrites/nitrates naturellement présents dans les aliments de ceux présents en tant qu'additifs alimentaires, alors que des effets différents ont été suggérés en fonction de la source (241). De plus, aucune de ces études n'a fourni de détails sur les types spécifiques d'additifs nitrités.

Ainsi, l'objectif de cette étude était d'examiner la relation entre les apports en nitrates et en nitrites (en distinguant les sources alimentaires naturelles, l'eau et les additifs alimentaires) et le risque de cancer (au global et selon les localisations les plus fréquentes).

1.2. Méthodes

Les apports en nitrites et nitrates des participants de NutriNet-Santé ont été estimés en considérant l'ensemble des sources. Les additifs alimentaires concernés étaient le nitrite de potassium, le nitrite de sodium, le nitrate de sodium et le nitrate de potassium. Nous avons également estimé les apports provenant de leur présence naturelle dans les aliments et l'eau de boisson. Pour cela, nous avons utilisé les niveaux de concentration de l'EFSA pour les sources naturelles et les contaminations par les pratiques agricoles par catégorie d'aliments (379,380). Pour les apports provenant de la consommation d'eau, nous avons utilisé les résultats nationaux du contrôle sanitaire officiel de l'eau du robinet, par région (381), mis en œuvre par les agences régionales de santé et géré dans la base de données nationale du Système d'Information en Santé-Environnement « SISE-Eaux d'alimentation » du Ministère chargé de la santé.

Un total de 132 222 participants disposait d'au moins deux enregistrements alimentaires de 24 heures au cours des deux premières années de suivi. Après exclusion des sous-déclarants et des cancers prévalents, 101 056 participants (78,5% de femmes) suivis jusqu'au 12 janvier 2021 ont été inclus dans les analyses.

Pour les nitrites et les nitrates provenant de l'exposition totale et des sources naturelles (auxquels tout le monde est globalement exposé à des degrés plus ou moins importants), nous avons défini des tertiles sexe-spécifiques, basés sur la population totale. Pour les nitrites et les nitrates provenant d'additifs alimentaires, le nombre de non-consommateurs étant nettement plus important (>25%), 3 catégories d'apports ont été définies : non-consommateurs, faibles consommateurs et forts consommateurs (ces deux dernières étant séparées par la médiane sexe-spécifique parmi les consommateurs). Le nitrite de potassium et le nitrate de sodium étaient consommés par moins de 1% de la population. Ils ont donc été pris en compte dans les analyses portant sur le total des additifs alimentaires nitrés, mais leurs associations individuelles n'ont pas été étudiées. Nous avons étudié les associations avec les cancers au global, du sein et de la prostate (les localisations les plus fréquentes de la cohorte). En raison d'un nombre limité de cas, le cancer colorectal a été étudié dans des analyses secondaires uniquement. Des modèles de Cox multi-ajustés à risques proportionnels (avec l'âge en échelle de temps) ont été réalisés.

Le modèle principal a été ajusté sur l'âge (échelle de temps), le sexe, l'apport énergétique sans alcool (kcal/j, continu), les apports en alcool, sodium, sucre, acides gras saturés et fibres (g/j, continu), les apports en sodium et en fer héminique (mg/j, continu), l'IMC (kg/m^2, continu), la taille (cm, continu), l'activité physique (élevée, modérée, faible, calculée selon les recommandations de l'IPAQ), le statut tabagique (jamais, ancien, actuel), le nombre

d'enregistrements alimentaires sur 24 heures (continu), les antécédents familiaux de cancer (oui/non), le niveau d'éducation (primaire, secondaire, premier cycle universitaire, troisième cycle universitaire). Tous les modèles ont été ajustés mutuellement pour les apports en nitrates/nitrites autres que celui spécifiquement étudié : par exemple, lorsque les nitrites de sodium étaient étudiés, les modèles étaient ajustés pour les nitrites de potassium, les nitrites naturels et les apports totaux en nitrates.

Des stratifications par statut ménopausique ont été réalisées pour les analyses portant sur le cancer du sein. Pour les analyses cancer du sein, des ajustements supplémentaires ont été effectués sur l'âge à la ménarche (<12 ans, ≥12 ans), l'âge au premier enfant (pas d'enfant, avant 30 ans, ≥30 ans), le nombre d'enfants biologiques (continu), le statut ménopausique à l'inclusion (ménopausée/non ménopausée), le traitement hormonal de la ménopause à l'inclusion et pendant le suivi (pour le modèle principal de cancer du sein et les analyses post-ménopause, oui/non), et l'utilisation d'une contraception orale à l'inclusion et pendant le suivi (pour le modèle principal de cancer du sein et les analyses préménopause, oui/non).

Comme il a été suggéré que les antioxydants pourraient inhiber la formation de composés nitrosés, les interactions avec les apports en antioxydants (apport total en vitamines A, C, E, sélénium et zinc) ainsi qu'avec les apports en fruits et légumes ont été testées en tant qu'analyses secondaires. Les interactions avec les apports en fer héminique ont également été testées, car celui-ci favoriserait la formation endogène de composés nitrosés (382). Les variables d'interaction ont été codées en deux catégories séparées par une médiane sexe-spécifique. Plusieurs modèles ont également été testés en tant qu'analyses de sensibilité : 1) restriction de la population d'étude aux participants ayant au moins cinq enregistrements alimentaires sur 24h au cours des deux premières années de suivi, 2) exclusion des cas survenus au cours des deux premières années de suivi afin de tester un biais potentiel de causalité inverse, 3) ajustement supplémentaire sur les apports en antioxydants et en fruits et légumes, 4) ajustement supplémentaire sur la proportion (en masse) de la consommation d'AUT dans l'alimentation (telle que définie par la classification NOVA).

1.3. Résultats

L'âge moyen à l'inclusion était de 42,3 ans (ET 14,5) et le nombre moyen d'enregistrements alimentaires était de 5,5 (ET 3,0). Le Tableau 10 présente les caractéristiques à l'inclusion de la population étudiée en fonction des catégories de consommation de nitrites provenant

d'additifs (non-consommateurs, faibles et forts consommateurs). Par rapport aux non-consommateurs d'additifs nitrités, les forts consommateurs étaient plus souvent des hommes, plus jeunes, moins actifs physiquement, moins éduqués et avec un IMC plus élevé. En termes d'apports nutritionnels, ils avaient des apports plus élevés en calories, alcool, sucre, sodium et fer héminique et des apports plus faibles en fibres. La consommation médiane d'additifs nitrites était légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (0,15 vs 0,11 mg/j, données non tabulées). Le coefficient de corrélation de Pearson entre les additifs nitratés et les additifs nitrités était de 0,24.

Tableau 10 : Caractéristiques à l'inclusion de la population étudiée selon les catégories de consommation d'additifs nitrités, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-21 (N=101 056)

Caractéristiques		Catégories d'apports en nitrites provenant d'additifs alimentaires*			
	Tous les participants	Non-consommateurs	Faibles consommateurs	Forts consommateurs	P-value
Nombre de participants	101056 (100,0)	26337 (26,1)	37360 (36,9)	37359 (36,9)	<0,001
Âge moyen (ET) (années)	42,26 (14,51)	41,77 (14,6)	44,00 (14,7)	40,88 (14,1)	<0,001
Femmes	79284 (78,5)	20894 (79,3)	29195 (78,1)	29195 (78,1)	<0,001
Taille moyenne (ET) (cm) **	166,75 (8,1)	166,71 (8,1)	166,48 (8,1)	167,04 (8,1)	<0,001
IMC moyen (ET) (kg/m^2) **	23,69 (4,5)	23,33 (4,5)	23,56 (4,2)	24,08 (4,8)	<0,001
Antécédents familiaux de cancer §	17083 (16,9)	4202 (16,0)	6876 (18,4)	6005 (16,1)	<0,001
Niveau d'activité physique IPAQ :					<0,001
Haut	28631 (28,3)	7849 (29,8)	10874 (29,1)	9908 (26,5)	
Modéré	37337 (36,9)	9591 (36,4)	14067 (37,7)	13679 (36,6)	
Faible	20988 (20,8)	5145 (19,5)	7513 (20,1)	8330 (22,3)	
Manquant	14100 (14,0)	3752 (14,2)	4906 (13,1)	5442 (14,6)	
Niveau d'éducation :					<0,001
Primaire	2635 (2,6)	730 (2,8)	984 (2,6)	921 (2,5)	
Secondaire	32226 (31,9)	8123 (30,8)	11913 (31,9)	12190 (32,6)	
Premier cycle universitaire	27397 (27,1)	7021 (26,7)	9923 (26,6)	10453 (28,0)	
Post universitaire	32495 (32,2)	8889 (33,8)	12125 (32,5)	11481 (30,7)	
Manquant	6303 (6,2)	1574 (6,0)	2415 (6,5)	2314 (6,2)	
Statut tabagique :					<0,001
Fumeur actuel	17575 (17,4)	4820 (18,3)	5975 (16,0)	6780 (18,1)	
Ancien fumeur	32538 (32,2)	8424 (32,0)	12300 (32,9)	11814 (31,6)	
Jamais fumeur	50703 (50,2)	12968 (49,2)	19030 (50,9)	18705 (50,1)	
Manquant	240 (0,2)	125 (0,5)	55 (0,1)	60 (0,2)	
Contraception orale ‡	22281 (28,1)	5335 (25,5)	7698 (26,4)	9248 (31,7)	<0,001
Utilisation d'un traitement hormonal pour la ménopause ‡	3388 (4,3)	823 (3,9)	1475 (5,1)	1090 (3,7)	<0,001

Nombre moyen d'enfants biologiques (ET) ‡	1,28 (1,24)	1,16 (1,25)	1,39 (1,24)	1,26 (1,23)	<0,001
Apport énergétique moyen sans alcool (ET) (kcal/j)	1900,60 (471,8)	1828,33 (489,9)	1885,07 (443,6)	1967,09 (477,2)	<0,001
Consommation moyenne d'alcool (g/j) (ET)	7,81 (11,83)	6,95 (11,69)	7,94 (11,43)	8,29 (12,28)	<0,001
Consommation moyenne de sucre (ET) (g/j)	92,29 (33,14)	91,08 (36,00)	92,66 (31,31)	92,76 (32,80)	<0,001
Consommation moyenne de fibres (ET) (g/j)	19,46 (7,26)	20,87 (8,93)	19,36 (6,57)	18,56 (6,38)	<0,001
Apport moyen en sodium (ET) (mg/j)	2718,88 (891,7)	2451,35 (902,3)	2669,86 (807,2)	2956,49 (903,3)	<0,001
Apport moyen de fer héminique (ET) (mg/j)	1,21 (1,19)	1,05 (1,36)	1,21 (1,11)	1,32 (1,13)	<0,001
Proportion d'AUT dans l'alimentation (ET) (%)	35,12 (13,76)	33,08 (15,00)	33,92 (12,88)	37,74 (13,27)	< 0,001
Apport moyen en nitrates totaux (ET) (mg/j)	212,44 (112,2)	226,76 (131,2)	212,71 (105,1)	202,07 (103,3)	<0,001
Apport moyen en nitrates provenant de sources naturelles (ET) (mg/j)	212,26 (112,3)	226,64 (131,2)	212,55 (105,1)	201,83 (103,3)	<0,001
Apport moyen en nitrates provenant d'additifs (ET) (mg/j)	0,18 (0,40)	0,12 (0,40)	0,17 (0,38)	0,24 (0,50)	<0,001
Apport moyen en nitrate de potassium (e252) (ET) (mg/j)	0,18 (0,42)	0,12 (0,40)	0,16 (0,36)	0,24 (0,48)	<0,001
Apport moyen en nitrites totaux (ET) (mg/j)	5,61 (3,36)	4,98 (3,43)	5,40 (2,95)	6,27 (3,56)	<0,001
Apport moyen de nitrites provenant de sources naturelles (ET) (mg/j)	5,35 (3,30)	4,98 (3,40)	5,30 (2,95)	5,66 (3,40)	<0,001
Consommation moyenne de nitrites provenant d'additifs (ET) (mg/j)	0,26 (0,64)	0,00 (0,00)	0,10 (0,05)	0,61 (0,95)	<0,001
Consommation moyenne de nitrite de sodium (e250) (ET) (mg/j)	0,23 (0,32)	0,00 (0,00)	0,10 (0,05)	0,52 (0,37)	<0,001

Les valeurs sont des effectifs (pourcentages), sauf indication contraire.
IPAQ : International Physical Activity Questionnaire.
Les catégories de consommation ont été définies comme suit : non-consommateurs, faibles consommateurs et forts consommateurs, séparés par la médiane sexe-spécifique parmi les consommateurs, soit 0,19 mg/j chez les femmes et 0,25 mg/j chez les hommes.
** La taille et l'IMC manquaient pour 789 participants.
§ Parmi les parents du premier degré.
‡ Chez les femmes.

Les sources contribuant à l'apport total en nitrites étaient les suivantes : présence naturelle/contamination dans les aliments (moyenne : 5,3 (ET 3,2) mg/j, 95,3%), additifs alimentaires (0,3 (ET 0,6) mg/j, 4,7%) et présence/contamination naturelle dans l'eau (0,0004 (ET 0,005) mg/j, 0,01%). Les sources contribuant à l'apport total en nitrates étaient les suivantes : présence naturelle/contamination dans les aliments (197,5 (ET 110,1) mg/j, 93,0%), présence naturelle/contamination dans l'eau (14,7 (ET 12,4) mg/j, 6,9%) et additifs alimentaires (0,2 (ET 0,4) mg/j, 0,1%). Pour les nitrites et nitrates naturels, le vecteur principal était les légumes et les préparations à base de légumes (41% et 61%, respectivement), suivi de la charcuterie pour les nitrites (19%) et des assaisonnements pour les nitrates (24%).

Le pourcentage de consommateurs pour chaque additif à base de nitrites et de nitrates était le suivant : nitrite de sodium : 73,9%, nitrate de potassium : 31,6%, nitrite de potassium : 0,9% et nitrate de sodium : 0,9%. Pour les nitrites et les nitrates en tant qu'additifs alimentaires, le principal vecteur était la charcuterie consommée en tant que telle ou présente dans divers types de plats (sandwichs, pizzas, etc.).

Au cours du suivi (durée médiane de suivi de 6,7 ans), 3311 premiers cas de cancers incidents ont été diagnostiqués, parmi lesquels 966 cancers du sein (381 préménopause, 585 post-ménopause), 400 cancers de la prostate et 268 cancers colorectaux.

Les Tableau 11, Tableau 12, et Tableau 13 montrent les associations entre les apports en nitrites et en nitrates (total, sources naturelles, additifs alimentaires) et le risque de cancer au global, du sein et de la prostate, respectivement. Aucune association n'a été détectée pour les apports totaux en nitrites et en nitrates, ni pour les apports provenant de sources naturelles. Par rapport aux non-consommateurs, les plus grands consommateurs de nitrates provenant d'additifs alimentaires avaient un risque plus élevé de cancer du sein (HR=1,24 (1,03-1,48), P-tendance=0,02) ; ce résultat était confirmé avec le nitrate de potassium spécifiquement (HR=1,25 (1,04-1,50), P-tendance=0,01). Ces associations étaient plus particulièrement observées chez les femmes en préménopause (HR=1,40 (1,10-1,78), P-tendance=0,006) pour les additifs alimentaires nitratés et HR=1,41 (1,11-1,80), P-tendance=0,005 pour le nitrate de potassium, Annexe 7). Les plus grands consommateurs d'additifs alimentaires nitrités et plus particulièrement de nitrite de sodium présentaient un risque plus élevé de survenue de cancer de la prostate incident (HR=1,58 (1,14-2,18), P-tendance=0,008 et HR=1,62 (1,17-2,25), P-tendance=0,004, respectivement). Bien que des HR similaires aient été observés pour le cancer colorectal (1,22 (0,85-1,75) pour les additifs alimentaires nitrités et 1,26 (0,90-1,76)

pour les additifs nitratés), aucune association significative n'a été détectée dans cette étude, probablement en raison de la puissance statistique plus limitée pour cette localisation de cancer (Annexe 7).

Aucune interaction n'a été détectée entre les expositions aux nitrites/nitrates et les apports en fer héminique, en antioxydants ou en fruits et légumes dans cette étude (tous les P-interaction>0,1, données non tabulées). Les analyses de sensibilité n'ont pas modifié les résultats de manière substantielle (Annexe 7).

Tableau 11 : Associations entre les expositions aux nitrites et aux nitrates par sources et le risque de cancer au global, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (N=101 056)

Exposition		Catégories d'apports sexe-spécifiques*			
		1	2	3	P-tendance
Nitrites totaux	N cas incidents / N total	831 / 33686	1262 / 33685	1218 / 33685	
	HR (95% IC)	Réf	1,04 (0,95-1,14)	1,01 (0,91-1,11)	0,9
Nitrites, sources naturelles	N cas incidents / N total	828 / 33686	1243 / 33685	1240 / 33685	
	HR (95% IC)	Réf	1,00 (0,91-1,09)	0,97 (0,88-1,08)	0,5
Nitrites, additifs alimentaires	N cas incidents / N total	639 / 26337	1467 / 37360	1205 / 37359	
	HR (95% IC)	Réf	1,08 (0,98-1,19)	1,08 (0,98-1,20)	0,3
Nitrite de sodium (e250)	N cas incidents / N total	639 / 26397	1463 / 37331	1209 / 37328	
	HR (95% IC)	Réf	1,08 (0,98-1,19)	1,10 (0,99-1,21)	0,2
Nitrates totaux	N cas incidents / N total	740 / 33686	1195 / 33686	1376 / 33684	
	HR (95% IC)	Réf	1,02 (0,93-1,12)	1,02 (0,92-1,13)	0,8
Nitrites, sources naturelles	N cas incidents / N total	741 / 33686	1196 / 33686	1374 / 33684	
	HR (95% IC)	Réf	1,02 (0,93-1,12)	1,02 (0,92-1,13)	0,8
Nitrites, additifs alimentaires	N cas incidents / N total	1974 / 69083	760 / 15987	577 / 15986	
	HR (95% IC)	Réf	1,08 (0,99-1,18)	1,09 (0,99-1,20)	0,09
Nitrate de potassium (e252)	N cas incidents / N total	1975 / 69086	760 / 15985	576 / 15985	
	HR (95% IC)	Réf	1,08 (0,99-1,18)	1,09 (0,99-1,21)	0,07

HR : rapports de risque cause-spécifiques, IC : intervalle de confiance.
Durée médiane du suivi : 6,7 ans. Personnes-années : 639 756.
Modèle à risques proportionnels multivariables de Cox ajusté sur : l'âge (échelle de temps), le sexe, les apports énergétiques sans alcool (kcal/j, continu), les apports en alcool, sodium, sucre, acides gras saturés et fibres (g/j, continu), les apports en fer héminique (mg/j, continu), l'IMC (kg/m^2, continu), la taille (cm, continu), l'activité physique (élevée, modérée, faible, calculée selon les recommandations de l'IPAQ), le tabagisme (jamais, ancien, actuel), le nombre d'enregistrements alimentaires sur 24 heures (continu), les antécédents familiaux de cancer (oui/non), le niveau d'éducation (primaire, secondaire, premier cycle universitaire, post universitaire). Tous les modèles ont été ajustés mutuellement sur les apports en nitrates/nitrites autres que celui spécifiquement étudié.

* Pour les apports totaux en nitrites et nitrates et pour les sources naturelles, des tertiles de consommation sexe-spécifiques ont été définis. Les seuils étaient les suivants : 4,03mg/j et 5,55mg/j chez les femmes et 5,18mg/j et 7,44mg/j chez les hommes pour les nitrites totaux, 150,09mg/j et 233,89mg/j chez les femmes et 162,11mg/j et 251,59mg/j chez les hommes pour les nitrates totaux, 3,83mg/j et 5.29mg/d chez les femmes et 4,92mg/d et 7,07mg/d chez les hommes pour les nitrites d'origine naturelle, 149,91mg/d et 233,75mg/d chez les femmes et 161,94mg/d et 251,32mg/d chez les hommes pour les nitrates d'origine naturelle.
Pour les nitrites et les nitrates provenant d'additifs alimentaires, 3 catégories de consommation ont été définies : non-consommateurs, faibles consommateurs et forts consommateurs (séparés par la médiane sexe-spécifique parmi les consommateurs). Les seuils étaient les suivants 0,19mg/j chez les femmes 0,25mg/j chez les hommes pour les nitrites d'additifs alimentaires, 0,36mg/j chez les femmes et 0,46mg/j chez les hommes pour les nitrates d'additifs alimentaires, 0,19mg/j chez les femmes et 0,25mg/j chez les hommes pour le nitrite de sodium (e250), 0,36mg/j chez les femmes et 0,46mg/j chez les hommes pour le nitrate de potassium (e252).

Tableau 12 : Associations entre les expositions aux nitrites et aux nitrates par sources et le risque de cancer du sein, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (N=79 284)

		Catégories d'apports sexe-spécifiques*			
Exposition		**1**	**2**	**3**	**P-tendance**
Nitrites totaux	N cas incidents / N total	222 / 26428	382 / 26428	362 / 26428	
	HR (95% IC)	Réf	1,19 (1,00-1,41)	1,09 (0,90-1,32)	0,7
Nitrites, sources naturelles	N cas incidents / N total	226 / 26428	369 / 26428	371 / 26428	
	HR (95% IC)	Réf	1,09 (0,92-1,30)	1,04 (0,86-1,26)	0,9
Nitrites, additifs alimentaires	N cas incidents / N total	175 / 20894	441 / 29195	350 / 29195	
	HR (95% IC)	Réf	1,22 (1,01-1,47)	1,15 (0,94-1,39)	0,8
Nitrite de sodium (e250)	N cas incidents / N total	175 / 20941	440 / 29172	351 / 29171	
	HR (95% IC)	Réf	1,22 (1,02-1,47)	1,16 (0,95-1,41)	0,6
Nitrates totaux	N cas incidents / N total	219 / 26428	355 / 26428	392 / 26428	
	HR (95% IC)	Réf	0,99 (0,83-1,18)	0,99 (0,81-1,20)	1
Nitrites, sources naturelles	N cas incidents / N total	220 / 26428	354 / 26428	392 / 26428	
	HR (95% IC)	Réf	0,98 (0,82-1,17)	1,00 (0,82-1,21)	1
Nitrites, additifs alimentaires	N cas incidents / N total	575 / 55461	224 / 11912	167 / 11911	
	HR (95% IC)	Réf	1,20 (1,02-1,41)	1,24 (1,03-1,48)	0,02
Nitrate de potassium (e252)	N cas incidents / N total	575 / 55463	224 / 11911	167 / 11910	
	HR (95% IC)	Réf	1,20 (1,02-1,41)	1,25 (1,04-1,50)	0,01

HR : rapports de risque cause-spécifiques, IC : intervalle de confiance.
Durée médiane du suivi : 6,7 ans, Personnes-années : 500 421.
Modèle à risques proportionnels multivariable de Cox ajusté pour : l'âge (échelle de temps), l'apport énergétique sans alcool (kcal/j, continu), les apports en alcool, sodium, sucre, acides gras saturés et fibres (g/j, continu), les apports en fer héminique (mg/j, continu), l'IMC (kg/m^2, continu), la taille (cm, continu), l'activité physique (élevée, modérée, faible, calculée selon les recommandations de l'IPAQ), le tabagisme (jamais, ancien, actuel), le nombre d'enregistrements alimentaires sur 24 heures (continu), les antécédents familiaux de cancer (oui/non), le niveau d'éducation (primaire, secondaire, premier cycle universitaire, post universitaire). Tous les modèles ont été ajustés mutuellement pour les apports en nitrates/nitrites autres que celui spécifiquement étudié.
Pour les analyses du cancer du sein, des ajustements supplémentaires ont été effectués pour l'âge à la ménarche (<12 ans, ≥12 ans), l'âge au premier enfant (pas d'enfant, avant 30 ans, ≥30 ans), le nombre d'enfants biologiques (continu), le statut ménopausique à l'inclusion (ménopausée/non ménopausée), le traitement hormonal de la ménopause à l'inclusion et pendant le suivi (oui/non), et l'utilisation de la contraception orale à l'inclusion et pendant le suivi (oui/non).

* Pour les nitrites et les nitrates provenant de l'exposition globale et des sources naturelles, des tertiles de consommation sexe-spécifiques ont été définis.
Les seuils étaient les suivants : 4,03mg/j et 5,55mg/j chez les femmes pour l'ensemble des nitrites, 150,09mg/j et 233,89mg/j chez les femmes pour l'ensemble des nitrates, 3,83mg/j et 5,29mg/j chez les femmes pour les nitrites de sources naturelles, 149,91mg/j et 233,75mg/j chez les femmes pour les nitrates de sources naturelles.
Pour les nitrites et les nitrates provenant d'additifs alimentaires, 3 catégories de consommation ont été définies : non-consommateurs, faibles consommateurs et forts consommateurs (séparés par la médiane par sexe parmi les consommateurs). Les seuils étaient les suivants 0,19mg/j chez la femme pour les nitrites issus d'additifs alimentaires, 0,36mg/j chez la femme pour les nitrates issus d'additifs alimentaires, 0,19mg/j chez la femme pour le nitrite de sodium (e250), 0,36mg/j chez la femme pour le nitrate de potassium (e252).

Tableau 13 : Associations entre les expositions aux nitrites et aux nitrates par sources et le risque de cancer de la prostate, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (N=21 772)

		Catégories d'apports sexe-spécifiques*			
Exposition		**1**	**2**	**3**	**P-tendance**
Nitrites totaux	N cas incidents / N total	95 / 7258	169 / 7257	136 / 7257	
	HR (95% IC)	Réf	1,27 (0,97-1,65)	1,28 (0,95-1,73)	0,2
Nitrites, sources naturelles	N cas incidents / N total	94 / 7258	167 / 7257	139 / 7257	
	HR (95% IC)	Réf	1,19 (0,91-1,55)	1,25 (0,92-1,68)	0,2
Nitrites, additifs alimentaires	N cas incidents / N total	56 / 5443	182 / 8165	162 / 8164	
	HR (95% IC)	Réf	1,30 (0,95-1,77)	1,58 (1,14-2,18)	0,008
Nitrite de sodium (e250)	N cas incidents / N total	56 / 5456	181 / 8159	163 / 8157	
	HR (95% IC)	Réf	1,31 (0,96-1,79)	1,62 (1,17-2,25)	0,004
Nitrates totaux	N cas incidents / N total	74 / 7258	146 / 7258	180 / 7256	
	HR (95% IC)	Réf	1,16 (0,87-1,55)	1,18 (0,87-1,60)	0,4
Nitrites, sources naturelles	N cas incidents / N total	74 / 7258	146 / 7258	180 / 7256	
	HR (95% IC)	Réf	1,16 (0,87-1,55)	1,16 (0,86-1,58)	0,4
Nitrites, additifs alimentaires	N cas incidents / N total	198 / 13622	133 / 4075	69 / 4075	
	HR (95% IC)	Réf	1,38 (1,10-1,74)	0,99 (0,74-1,33)	0,9
Nitrate de potassium (e252)	N cas incidents / N total	198 / 13623	133 / 4074	69 / 4075	
	HR (95% IC)	Réf	1,39 (1,10-1,75)	1,03 (0,77-1,38)	0,9

HR : rapports de risque cause-spécifiques, IC : intervalle de confiance.
Durée médiane de suivi : 6,8 ans. Personnes-années : 139 334.
Modèle à risques proportionnels multivariable de Cox ajusté pour : l'âge (échelle de temps), l'apport énergétique sans alcool (kcal/j, continu), les apports en alcool, sodium, sucre, acides gras saturés et fibres (g/j, continu), les apports en fer héminique (mg/j, continu), l'IMC (kg/m^2, continu), la taille (cm, continu), l'activité physique (élevée, modérée, faible, calculée selon les recommandations de l'IPAQ), le tabagisme (jamais, ancien, actuel), le nombre d'enregistrements alimentaires sur 24 heures (continu), les antécédents familiaux de cancer (oui/non), le niveau d'éducation (primaire, secondaire, premier cycle universitaire, post universitaire). Tous les modèles ont été ajustés mutuellement pour les apports en nitrates/nitrites autres que celui spécifiquement étudié.

* Pour les nitrites et les nitrates provenant de l'exposition globale et des sources naturelles, des tertiles de consommation sexe-spécifiques ont été définis.
Les seuils étaient les suivants : 5,18mg/j et 7,44mg/j chez l'homme pour les nitrites globaux, 162,11mg/j et 251,59mg/j chez l'homme pour les nitrates globaux, 4,92mg/j et 7,07mg/j chez l'homme pour les nitrites de sources naturelles, 161,94mg/j et 251,32mg/j chez l'homme pour les nitrates de sources naturelles.
Pour les nitrites et les nitrates provenant d'additifs alimentaires, 3 catégories de consommation ont été définies : non-consommateurs, faibles consommateurs et forts consommateurs (séparés par la médiane par sexe parmi les consommateurs). Les seuils étaient les suivants 0,25mg/j chez les hommes pour les nitrites issus d'additifs alimentaires, 0,46mg/j chez les hommes pour les nitrates issus d'additifs alimentaires, 0,25mg/j chez les hommes pour le nitrite de sodium (e250), 0,46mg/j chez les hommes pour le nitrate de potassium (e252).

1.4. Discussion et comparaison avec la littérature

Dans cette étude, les apports en additifs alimentaires nitratés, notamment le nitrate de potassium, étaient associés à une augmentation du risque de cancer du sein, en particulier du cancer du sein préménopausique, et les apports en additifs nitrités, notamment le nitrite de sodium, ont été positivement associés au risque de cancer de la prostate. Aucune association n'a été détectée pour les nitrites ou les nitrates provenant de sources naturelles.

Dans la cohorte américaine "*NIH-AARP Diet and Health Study*", les nitrites provenant de la viande transformée (englobant notamment les charcuteries et les viandes en conserves) étaient positivement associés au cancer du sein post-ménopausique, mais les apports en nitrates n'ont pas été étudiés (158). Dans l'étude américaine IWHS, les nitrates provenant de l'alimentation au global et de l'eau n'étaient pas associés au risque de cancer du sein et les nitrites n'ont pas été étudiés (240,383). Les comparaisons avec nos résultats sont à prendre avec du recul puisque ces études n'ont pas différencié les sources naturelles des additifs alimentaires. Conformément à nos résultats, les nitrites provenant de la viande transformée ont été associés au risque de cancer de la prostate dans l'étude NIH-AARP, et une association a également été observée avec les nitrates provenant de la viande (159). Deux méta-analyses récentes ont suggéré des associations positives entre la consommation totale de nitrates et les risques de cancer colorectal (<15 études inclues, ne distinguant pas les cohortes prospectives des cas témoins) (154) et ovarien (3 cohortes inclues) (155). Une méta-analyse a suggéré une association entre l'apport total en nitrites et le risque de cancer gastrique (19 études inclues, ne distinguant pas les cohortes des cas témoins) (156). Quelques études ont suggéré des associations pour d'autres localisations cancéreuses : les apports en nitrates alimentaires (mais pas en nitrites) ont été associés au risque de cancer de la thyroïde chez les hommes de la cohorte américaine NIH-AARP (384). Les nitrites provenant de l'eau (mais pas des aliments) étaient positivement associés au risque de cancer de la vessie dans l'étude IWHS (385). Dans la même cohorte, les nitrates de l'eau et les nitrites de la viande transformée ont été associés au cancer du rein chez les femmes âgées (386). Les nitrites totaux ont été associés à une augmentation du cancer épidermoïde de l'œsophage dans la "*Netherlands Cohort Study*" (387), et les nitrites de la viande transformée y étaient associés au cancer du pancréas (160). Dans cette étude, nous n'avons pas détecté d'associations significatives avec le risque de cancer colorectal, mais la puissance statistique était limitée pour cette localisation et nécessiterait de répéter les analyses avec un suivi plus long. Le nombre de cas était trop limité pour étudier d'autres localisations spécifiques de cancer.

Les associations observées dans cette étude sont cohérentes avec les données expérimentales concernant les composés nitrosés. Ces composés peuvent résulter d'une synthèse endogène : un régime riche en viande rouge a conduit à la synthèse endogène de composés nitrosés dans le côlon lors d'une expérience sur des volontaires sains (388). Ils peuvent également résulter d'une exposition exogène aux nitrites (et aux nitrates, partiellement convertis en nitrites par le microbiote oral). Les composés nitrosés sont un cancérogène potentiel pour l'homme et avéré pour certaines espèces animales (236,237,389). Les nitrosamines, un type particulier de composés nitrosés, doivent être activées par des enzymes spécifiques du cytochrome P450 pour être cancérigènes (234), et ont été détectées dans de nombreux tissus, y compris ceux du sein (390). Le fer héminique se trouve à des niveaux élevés dans la viande rouge et augmente également la formation endogène de composés nitrosés (382), mais il est peu probable qu'il soit à lui seul responsable des résultats observés puisque nos modèles étaient ajustés dessus et qu'aucune interaction n'a été détectée avec ce composé.

Dans cette étude, seuls les nitrites et les nitrates en tant qu'additifs alimentaires ont été associés au risque de cancer. Comme la plupart des nitrites et nitrates naturels proviennent de légumes naturellement riches en antioxydants, on peut émettre l'hypothèse que ces antioxydants - inhibiteurs naturels de la formation des composés nitrosés (242) - ont pu réduire le potentiel cancérigène des nitrites et nitrates provenant de ces sources. Cette hypothèse nécessite d'être confirmée par de futures études expérimentales et épidémiologiques.

En conclusion, les apports en additifs alimentaires nitratés étaient positivement associés au risque de cancer du sein (en particulier chez les femmes en préménopause) et les apports en additifs alimentaires nitrités étaient positivement associés au risque de cancer de la prostate. Ces résultats supportent des données mécanistiques démontrant que ces conservateurs conduiraient à la formation de composés nitrosés, agents cancérogènes potentiels chez l'homme (236). Bien que ces résultats doivent être confirmés par d'autres études prospectives à grande échelle et par des données de recherche expérimentale, ils apportent de nouvelles perspectives dans un contexte de débat animé autour de l'interdiction des additifs nitrités dans l'industrie alimentaire. Au niveau individuel, plusieurs autorités de santé publique dans le monde recommandent de limiter la consommation d'aliments contenant des additifs controversés, au nom du principe de précaution (391,392).

2. Conclusion

Dans cette partie, nous avons pu observer que les additifs nitratés étaient positivement associés au risque de cancer du sein et les additifs nitrités étaient positivement associés au risque de cancer de la prostate. Ces résultats apportent des éléments nouveaux au débat actuel autour de l'interdiction des additifs nitrités dans l'industrie alimentaire. Ils demandent à être répliqués dans d'autres études prospectives à grande échelle et étudiés en miroir dans le cadre de recherche expérimentales *in vivo* / *in vitro*.

DISCUSSION

1. Synthèse des principaux résultats

1.1. Partie 1 : Évaluation de l'exposition aux additifs alimentaires en population générale

Dans le cadre de cette thèse, nous avons en tant que premier travail étudié la répartition et les co-occurrences des additifs au sein de la base de données de produits alimentaires français Open Food Facts. Les additifs étaient présents dans plus de la moitié (53,8%) des produits du marché, couvrant une large gamme de catégories de denrées alimentaires. Plus de 10% des produits en contenaient 5 ou plus. Les additifs les plus fréquemment utilisés étaient l'acide citrique, les lécithines et les amidons modifiés (>10 000 produits). Parmi les 50 premiers additifs figuraient aussi le nitrite de sodium, le nitrate de potassium, les carraghénanes, le glutamate monosodique, le caramel au sulfite d'ammonium, l'acésulfame K, le sucralose, les (di/tri/poly)-phosphates, les mono- et diglycérides d'acides gras, le sorbate de potassium, le colorant cochenille, le métabisulfite de potassium, l'alginate de sodium, la bixine et la carboxyméthylcellulose de sodium, additifs pour lesquels un certain nombre d'études expérimentales suggèrent des effets potentiels sur la santé. Nous avons ensuite extrait 6 clusters d'additifs fréquemment co-occurrents dans les produits, que l'on a confirmé par analyse de réseau. Ces clusters correspondaient aux additifs que l'on trouve généralement dans 1) les sucreries, 2) les sandwichs et les desserts sucrés, 3) les biscuits et les gâteaux, 4) les chewing-gums sans sucre et boissons édulcorées, 5) les nouilles instantanées et autres aliments au goût umami, et 6) les charcuteries.

Lors d'une seconde étude, nous avons estimé la consommation quotidienne moyenne d'une large gamme d'additifs chez les participants de la cohorte NutriNet-Santé, puis avons identifié les principaux mélanges d'additifs consommés par la population et décrit les profils correspondants des consommateurs en termes de caractéristiques socio-démographiques, de consommation d'additifs et d'aliments. Quarante-huit additifs étaient consommés par plus de 10% des participants, les amidons modifiés et l'acide citrique étant consommés par plus de 90% d'entre eux. En cohérence avec ce que nous avions observé au sein de la base de produits alimentaires Open Food Facts (données de composition), les 50 additifs les plus consommés (données de consommation) comprenaient également plusieurs additifs dont des effets négatifs potentiels sur la santé ont été suggérés par des études expérimentales récentes. C'est le cas par exemple de la lécithine, des carraghénanes, nitrites de sodium, nitrates de potassium, phosphates, sulfites, de certains édulcorants tels que l'acésulfame K, le sucralose et l'aspartame,

du caramel au sulfite d'ammonium, du glutamate monosodique, et de la carboxyméthylcellulose. Nous avons ensuite identifié et décrit 5 clusters de participants plus spécifiquement exposés à 5 mélanges d'additifs distincts et un cluster supplémentaire rassemblant des participants globalement peu exposés aux additifs.

1.2. Partie 2 : Édulcorants, boissons édulcorées et sucrées et risque de pathologies chroniques

Dans cette partie, nous avons étudié les associations entre la consommation de boissons sucrées et le risque de cancer et de MCV, et nous avons d'abord utilisé le proxy des boissons édulcorées pour étudier les associations avec ces pathologies, avant d'analyser directement les associations entre la consommation d'édulcorants et le risque de cancer dès que les données spécifiques d'apports en additifs ont été disponibles.

Dans une première étude, nous avons observé une association positive entre la consommation de boissons sucrées et le risque de cancer au global et du sein. Les boissons édulcorées n'étaient pas associées au risque de cancer dans cette étude, mais la puissance statistique était probablement limitée en raison d'une consommation relativement faible de ce type de boissons dans cette population.

Dans une deuxième étude, nous avons montré que les plus grands consommateurs de boissons sucrées mais également édulcorées présentaient des risques plus élevés de MCV.

Lors d'une troisième étude, nous avons observé une association positive entre la consommation d'édulcorants, plus particulièrement l'acésulfame K et l'aspartame, et le risque de cancer (toutes localisations, cancer du sein et cancers liés à l'obésité).

1.3. Partie 3 : Nitrites, nitrates et risque de cancer

Dans cette dernière partie, nous avons examiné la relation entre les apports en nitrites, nitrates et le risque de cancer, en distinguant les sources alimentaires naturelles (aliments et eau de boisson) et les sources d'additifs alimentaires au sein de la cohorte NutriNet-Santé.

Aucune association n'a été détectée pour les apports totaux en nitrites et en nitrates, ni pour les apports provenant de sources naturelles. En revanche, par rapport aux non-consommateurs, les plus grands consommateurs de nitrates provenant d'additifs alimentaires avaient un risque plus élevé de cancer du sein, en particulier pour le nitrate de potassium. Les plus grands

consommateurs d'additifs alimentaires nitrités et plus particulièrement de nitrite de sodium présentaient un risque plus élevé de survenue de cancer de la prostate. Bien que des tailles d'effets similaires aient été observés pour le cancer colorectal, aucune association significative n'a été détectée, probablement en raison de la puissance statistique limitée pour cette localisation cancéreuse.

Bien que ces résultats doivent être confirmés par d'autres études prospectives à grande échelle et des données expérimentales *in vitro* et *in vivo*, ils apportent de nouvelles perspectives dans un contexte de vifs débats autour de l'interdiction des additifs nitrités dans l'industrie agro-alimentaire. Dans l'attente, plusieurs autorités de santé publique dans le monde recommandent d'appliquer le principe de précaution et de limiter la consommation d'aliments contenant des additifs (391,392).

2. Points de discussion méthodologique transversaux aux différentes études

2.1. Potentiels biais de sélection

La cohorte NutriNet-Santé, utilisée dans la majorité des études de cette thèse, présente de nombreuses forces. L'une d'elles est son effectif important, avec plus de 100 000 adultes qui ont pu être inclus dans les analyses réalisées. Toutefois, comme c'est le cas de manière générale pour les cohortes à visée principale étiologique, le mode de recrutement s'effectue sur la base du volontariat et la population d'étude n'a pas pour vocation à être représentative de la population française. Ainsi, les individus qui la composent sont plus souvent des femmes, avec des comportements plus "sains", un statut socio-économique et un niveau d'éducation plus élevés que la population française générale (393,394). L'extrapolation de nos résultats à l'ensemble de la population doit donc être considérée avec prudence car il est possible qu'un biais de sélection en ait découlé.

Cependant, notons que lors de l'étude de l'exposition aux additifs au sein des participants de la cohorte NutriNet-Santé (partie 1, étude 2), les analyses descriptives étaient redressées selon les caractéristiques de la population française (recensement INSEE 2016) ce qui a permis de réduire ce potentiel biais de sélection. De plus, pour les études étiologiques, la diversité des populations est plus importante que la représentativité car elle permet de comparer l'incidence des pathologies selon différents groupes d'exposition alimentaire et de prendre en compte la diversité des facteurs associés (ajustements, stratification, etc.). Or, la cohorte NutriNet-Santé dispose d'une diversité suffisante en termes d'exposition. Par exemple, pour les nitrites de sodium, les consommations vont de 0 (non consommateurs) à 0,59 mg/jour (90ème percentile), avec une moyenne de 0,23 et une médiane de 0,12 mg/jour. En termes de représentation sociodémographique, même si les statuts socioéconomiques les plus faibles y sont sous-représentés, la cohorte dispose tout de même d'environ >6% de chômeurs ou allocateurs du RMI ce qui reste proche des environ 8-10% nationaux mais supérieur à d'autres études de ce type non basées sur l'outil internet. De plus, la répartition géographique de la cohorte est proche de celle de la France métropolitaine (393).

Les sélections de nos populations d'études pourraient premièrement conduire à un nombre d'évènements de santé plus bas que les moyennes nationales. Par exemple, pour le cancer, on estimait en 2019 un taux d'incidence standardisé sur l'âge et le sexe de 620 cas pour 100 000 personnes par an dans cette cohorte contre 972 au niveau global pour la France (395). Deuxièmement, comme nous étudions des expositions potentiellement délétères (ex. certains

additifs alimentaires, les boissons sucrées), on peut s'attendre à ce que le niveau d'exposition des participants de la cohorte soit plus bas par rapport à la population générale, compte tenu de leurs préoccupations plus importantes en matière de santé. Lors de l'étude des boissons sucrées et édulcorées, on montrait notamment que la consommation moyenne de ces produits représentait 117,3 mL/j dans l'étude, contre ~270 mL/j pour la catégorie "boissons rafraichissantes sans alcool" dans l'étude nationale représentative INCA3 (notons cependant qu'il peut subsister des différences minimes dans les définitions des catégories de boissons). Concernant les édulcorants, l'Anses a estimé que près de 70% de la population y était exposée (248), alors que notre échantillon d'étude ne comptait que 36,9% de consommateurs. Aussi, les apports moyens en édulcorants dans notre étude étaient inférieurs à ceux estimés pour la population française générale (248) et aux valeurs publiées dans des échantillons représentatifs nationaux en France, Italie, Royaume-Uni, Irlande (70) et dans le monde (396). Parmi les consommateurs, l'aspartame, l'acésulfame K et le sucralose étaient consommés à une moyenne de 0,40-0,53, 0,18-0,21 et 0,15-0,18 mg/kg de poids corporel par jour dans la cohorte NutriNet-Santé (chez les hommes et femmes, respectivement), alors que les estimations étaient de 0,81-1,08, 0,44-0,61 et 0,39-0,47 mg/kg dans la population française (248). Enfin, concernant les nitrites/nitrates, les apports en additifs alimentaires étaient plus élevés dans la simulation de l'EFSA que dans l'étude NutriNet-Santé : 0,01 à 0,04 mg/kg de poids corporel par jour pour les nitrites et 0,05 à 0,10 mg/kg pour les nitrates (pour tous les pays, les données spécifiques aux pays n'étant pas présentées dans les rapports) (379,380), contre une moyenne de 0,004 pour les nitrites et 0,003 mg/kg pour les nitrates dans la cohorte NutriNet-Santé. Toutefois, ces divergences peuvent également être dues à des différences méthodologiques : dans cette thèse, la présence/absence d'additifs alimentaires a été déterminée avec précision sur la base de la marque commerciale et de la liste précise des ingrédients, alors que les stimulations de l'EFSA utilisent une information moyenne par catégorie de produits.

Ces éléments pourraient avoir les conséquences suivantes : le nombre moins important d'évènements de santé aurait tendance à réduire la puissance statistique et donc à réduire notre capacité à détecter des associations. Les expositions plus basses réduisent le contraste entre les groupes de participants comparés, basés sur des quantiles d'exposition, ce qui aurait tendance également à réduire les tailles d'effets observées. On peut ainsi supposer que les associations observées dans ces études seraient plus prononcées en population générale. Ces éléments pourraient par exemple expliquer la non significativité des tendances concernant les additifs

nitratés et nitrités et le risque de cancer colorectal, pour lesquels la plausibilité mécanistique est forte.

Enfin, la généralisation des résultats concernant l'étude basée sur la base de données Open Food Facts (partie 1, étude 1) peut aussi être discutée. Cette base de données ne couvre pas de manière exhaustive tous les produits alimentaires industriels disponibles sur le marché français, puisqu'une telle base n'existe pas à ce jour. Cependant, Open Food Facts offrait une couverture très étendue avec près de 130 000 références complètes de différents produits (hors doublons liés à des conditionnements différents). En outre, le fait qu'elle soit directement renseignée par les consommateurs garantit que la majorité des produits fréquemment consommés sont enregistrés. Aussi, un nombre croissant de fabricants implémente l'ensemble de leur gamme dans la base de données, augmentant fortement sa couverture.

2.2. Potentiels biais de classement

Des erreurs de classement concernant les variables d'intérêt ne peuvent être exclues ; les expositions principales et les covariables étant basées sur des mesures auto-déclarées. Toutefois, plusieurs études de validation des outils ont été mis en place pour quantifier et minimiser le plus possible ces biais de classement potentiels.

Par exemple, le web-questionnaire utilisé pour collecter les données anthropométriques a été validé par rapport à la version traductionnelle papier du questionnaire et par rapport à des mesures cliniques (302,303).

L'alimentation est l'une des expositions les plus complexes à évaluer (397), et les outils basés sur les déclarations alimentaires peuvent être sources d'éventuels biais d'estimations. Cependant, les enregistrements alimentaires de 24h répétés utilisés dans la cohorte sont l'un des outils les plus précis pour collecter ce type d'information. Ils sont notamment nettement plus détaillés que les questionnaires de fréquence. Ils proposent en effet des milliers d'items alimentaires, contre quelques centaines pour la plupart des questionnaires de fréquence. En outre, les rappels utilisés dans NutriNet-Santé ont aussi été validés versus biomarqueurs sanguins et urinaires (292,293) et versus entretien avec un diététicien formé (291). L'utilisation de photographies validées a permis une estimation fine des tailles de portions, et l'exclusion des sous-déclarants par la méthode de Black augmente la plausibilité des estimations, puisqu'elle exclut les participants qui déclarent des consommations énergétiques théoriquement trop faibles par rapport à leurs besoins. De manière générale, il a été suggéré que le format web des

questionnaires améliorait la cohérence des données par rapport aux modes de recueils traditionnels sur papier et réduisait le biais de désirabilité sociale par rapport à des enquêtes en face à face (398).

De plus, le design prospectif de la cohorte garantit que les erreurs de mesure potentielles de l'exposition alimentaire (et des covariables) sont non différentielles par rapport aux évènements de santé, qui apparaissent ultérieurement. En effet, la mesure de l'exposition à l'inclusion (pendant les 2 premières années de suivi dans notre cas) reflète les consommations habituelles plusieurs années avant l'entrée dans la cohorte, ce qui est pertinent si l'on considère le temps nécessaire au développement de la plupart des pathologies chroniques. Bien qu'un effet inverse reste possible, les erreurs non-différentielles ont plus souvent tendance à minimiser la force des associations observées dans l'étude. De ce fait, on peut penser que les association positives observées ici sont probablement encore plus fortes dans la réalité.

Aussi, en épidémiologie nutritionnelle, un compromis doit être trouvé entre un nombre élevé d'enregistrements par participant (meilleure précision des données mais biais de sélection plus élevé car impose une grande compliance) ou à l'inverse, un nombre plus faible d'enregistrements alimentaires (moindre précision mais biais de sélection plus faible par rapport à la population générale). Il n'existe pas de réponse parfaite, c'est pourquoi nous avons réalisé des analyses de sensibilité pour tester la robustesse de nos résultats en faisant varier le nombre d'enregistrements alimentaires minimal, ce qui a globalement conduit à des résultats similaires.

Concernant spécifiquement l'évaluation de l'exposition aux additifs au sein de la cohorte, de nombreux éléments ont été mis en place afin d'optimiser au maximum la précision des données. Pour chaque item alimentaire, le recueil de la marque commerciale consommée était important puisque l'occurrence et la dose des additifs varient selon ce paramètre. Ainsi, même si l'information quantitative n'était pas spécifique à la marque dans la totalité des cas, l'information concernant l'occurrence des additifs, elle, l'était, ce qui a permis d'augmenter fortement la précision par rapport aux études de simulation généralement réalisées dans les études de surveillance et qui sont basées sur des libellés d'aliments « génériques ». De plus, trois bases de données étaient utilisées pour la détermination qualitative, ce qui a permis de valider les bases entre elles et d'accroître l'exhaustivité d'informations. Ensuite, afin de prendre en compte les éventuelles reformulations des produits, nous avons apparié les données de composition et de consommation en considérant l'année, permettant de tenir compte des différentes compositions pour un produit de marque spécifique consommé à plusieurs années d'intervalle.

Par ailleurs, le top 50 des additifs les plus consommés, calculé pour 3 périodes différentes entre 2009 et 2020, a peu changé, ce qui illustre la relative stabilité de l'exposition aux additifs dans le temps.

Notons aussi que comme les données de doses n'étaient pas disponibles de manière exhaustive, l'exposition à tous les additifs n'a pas pu être étudiée. Il nous est cependant possible de connaître le taux de participants exposés à chaque additif, puisque cette information se base uniquement sur leur présence qualitative dans les aliments. Ceci nous a permis de voir que la majorité des additifs consommés par plus de 10% de la population d'étude avaient pu être étudiés finement de manière quantitative.

Pour la détermination des évènements de santé, les déclarations étaient validées suite à une enquête des médecins de l'étude auprès des participants, de leurs familles et de leurs médecins, mais aussi en se basant sur les bases de données médico-administratives de l'assurance maladie, et selon le registre national français de mortalité par cause (CépiDC), ce qui nous a permis de maximiser la détection des cas.

2.3. Potentiels biais de confusion et causalité inverse

Comme dans toute étude non-expérimentale basée sur l'observation, une confusion résiduelle ne peut être complètement exclue. Ainsi, les susceptibilités génétiques aux pathologies n'ont par exemple pas été évaluées directement, ni l'impact potentiel des matériaux de contact et composés néoformés, potentiellement corrélés à la consommation d'additifs. Cependant, des variables ont pu être utilisées comme proxy à ces notions, comme les antécédents familiaux des pathologies, ou la proportion de consommation d'AUT dans l'alimentation. Aussi, un large éventail de facteurs de confusion a été inclus et des analyses ont également été réalisées par sous-groupes de population stratifiés selon certains facteurs de confusion potentiels. Les nombreuses analyses de sensibilité ont montré une stabilité des résultats, suggérant que les facteurs de confusion majeurs avaient été pris en compte. Par ailleurs, dans la grande majorité des cas, des données mécanistiques expérimentales et parfois d'autres études épidémiologiques soutenaient les résultats observés ici.

Un autre point important et fréquemment avancé lors de critiques d'études de cohortes est celui de la causalité inverse. Le concept est le suivant : l'alimentation peut influencer l'apparition d'un évènement de santé, mais l'inverse est vrai également. La dégradation de l'état de santé à l'approche de certaines pathologies peut entrainer un changement des habitudes alimentaires,

de même que la volonté d'améliorer ses comportements en vue de prévenir certaines pathologies lorsque la personne présente des signes précliniques. L'exemple particulièrement pertinent dans le cadre de cette thèse est celui des édulcorants : il pourrait être suggéré qu'ils n'augmentent pas le risque de pathologies mais qu'ils sont consommés dans un contexte où le sujet sait qu'il est particulièrement à risque : augmentation de l'IMC, dyslipidémies, etc. Une méthode utilisée pour contrer au maximum ce biais est l'exclusion des cas survenus au début du suivi, ce qui a été testé soit dans nos modèles principaux soit en analyse de sensibilité. De plus, ici, il est peu probable que le biais de causalité inverse explique les résultats que nous avons observé sur boissons édulcorées et maladies cardiovasculaires, étant donné que la même association a été observée pour les boissons sucrées. En outre, nos résultats sont confortés par des expériences *in vivo* et *in vitro* qui permettent, elles, un contrôle de ce biais. La complémentarité des approches épidémiologiques d'observation chez l'homme et expérimentales contrôlées dans des modèles *in vitro* ou *in vivo* permet de réunir un faisceau d'argument en faveur de la causalité des associations étudiées.

3. Perspectives de recherche

Les travaux de cette thèse constituent la première étape du programme de recherche de l'EREN sur les additifs alimentaires, et s'inscrivent dans un programme plus global d'étude de l'impact de la transformation/formulation des aliments sur la santé, coordonné par l'EREN et en collaboration avec plusieurs partenaires. Nous allons donc présenter dans cette partie les différentes perspectives envisagées dans ce contexte.

3.1. Poursuivre les analyses étiologiques sur additifs et santé au sein de la cohorte NutriNet-Santé

Grâce au travail de data-management et d'élaboration de bases de données que j'ai réalisé en lien étroit avec l'équipe opérationnelle (ingénieurs et techniciens) de l'EREN, il est maintenant possible au sein de NutriNet-Santé d'étudier les liens entre apports en additifs alimentaires et risque de pathologies chroniques (cancers, MCV, diabète de type 2, mortalité, trajectoires pondérales, etc.). Dans les projets prioritaires, les relations entre la consommation d'édulcorants et le risque d'autres pathologies que les cancers pourront être explorées. L'étude des émulsifiants pourra aussi constituer un axe majeur de recherche, puisque des données mécanistiques suggèrent un impact direct de ces substances sur le microbiote intestinal, suggérant également une propension à favoriser la cancérogénèse colorectale chez le rat (169,185,187). Des collaborations avec l'équipe du Dr Benoit Chassaing (Institut Cochin, équipe « Interactions microbiote/mucus dans les maladies inflammatoires chroniques »), spécialiste de ces molécules et de leur impact au niveau expérimental, pourront permettre d'avancer dans cette voie. Des analyses pourront aussi porter sur les mélanges d'additifs, tels qu'identifiés dans le cadre de cette thèse, permettant de s'intéresser à l'effet synergique potentiel des co-consommations d'additifs sur diverses pathologies chroniques. On peut enfin envisager des analyses de médiation où l'exposition à certains additifs (ainsi que d'autres facteurs) serait considérée comme médiateur entre la consommation d'AUT et le risque de pathologies chroniques. À plus long terme, les temps de suivi plus longs permettront d'observer un plus grand nombre de cas. La reproduction de nos analyses, par exemple concernant les nitrites/nitrates et le risque de cancer colorectal, pourra alors bénéficier d'une plus grande puissance statistique.

Aussi, de nouveaux dosages d'additifs dans les matrices alimentaires pourront être réalisés afin d'étudier des composés pour lesquels nous n'avions pas assez de données quantitatives. Notre étude de l'exposition, qui portait sur 90 additifs, pourrait alors être reproduite pour un plus grand

nombre de substances. L'équipe envisage aussi d'affiner la mesure de l'exposition, en prenant en compte les médicaments, les dentifrices, les bains de bouche, etc. Pour ces deux derniers, l'information des occurrences d'additifs est en cours de collecte grâce à un interfaçage entre NutriNet-Santé et Open Beauty Facts, base détaillant les compositions des produits cosmétiques, développée par les fondateurs d'Open Food Facts et fonctionnant de manière similaire.

Pour valider notre évaluation de l'exposition, une approche à laquelle je contribue actuellement, en collaboration avec l'OMS/CIRC, est l'utilisation de biomarqueurs d'exposition aux additifs. Cette approche ne pourra pas être réalisée pour l'ensemble des additifs mais seulement ceux pour lesquels les métabolites présents dans les biofluides sont suffisamment spécifiques pour envisager d'en faire des biomarqueurs (ce n'est pas le cas pour la majorité des additifs, par exemple, l'aspartame est métabolisé en méthanol, acide aspartique et phénylalanine). Après étude de la littérature en étroite collaboration avec le groupe du Dr Augustin Scalbert au CIRC (partenaire du projet), nous avons pu identifier 5 additifs qui, d'une part, possèdent de potentiels biomarqueurs spécifiques et d'autre part sont suffisamment consommés dans la cohorte pour présenter un intérêt de santé publique et pour permettre, au sein d'un échantillon suffisamment important, de comparer nos estimations d'exposition aux concentrations biologiques dosées. L'étude de la variabilité intra-individuelle chez des participants possédant deux échantillons urinaires à quelques semaines d'écart pourra aussi être réalisée.

3.2. Épidémiologie expérimentale et études mécanistiques

En recherche, au-delà de la reproduction de résultats épidémiologiques, la compréhension mécanistique est un argument essentiel en faveur de la causalité (399).

L'épidémiologie dite « mécanistique » permet de creuser les associations observées entre des comportements (ici de consommation alimentaire) et le risque de maladies chroniques, en passant par des mesures de divers biomarqueurs par exemple. Afin d'investiguer les mécanismes impliqués dans les liens additifs-santé, la création d'une étude cas-cohorte nichée dans NutriNet-Santé est prévue, elle permettra d'étudier les liens entre l'exposition des participants aux additifs et certains biomarqueurs plasmatiques d'inflammation chronique, de stress oxydant, et des profils métabolomiques, en collaboration avec des équipes de l'OMS/CIRC (groupe du Dr Sabina Rinaldi) et de l'Inserm (CV2N, Dr Jean-François Landrier).

Il sera également possible d'étudier le rôle potentiellement médiateur qu'auraient ces métabolites et biomarqueurs dans les associations additifs-pathologies chroniques.

De plus, une collecte des selles au sein d'un sous-échantillon de la cohorte NutriNet-Santé permettra la comparaison entre les profils de microbiote intestinal et l'exposition à divers additifs alimentaires, notamment les émulsifiants pour lesquels des perturbations du microbiote sont fortement suggérées (169), ainsi qu'aux différents mélanges identifiés dans cette thèse.

En outre, l'EREN prévoit de nombreuses collaborations avec des équipes de recherche expérimentale dans le cadre du programme de travail sur transformation/formulation des aliments et santé. Les interactions peuvent d'ailleurs se faire dans les deux sens : d'un côté les données épidémiologiques peuvent identifier des expositions pertinentes en termes de consommation humaine réelle et des pistes d'associations à explorer, d'un autre, les études mécanistiques fournissent des éléments de compréhension physiopathologique pour augmenter le faisceau d'arguments en faveur de la causalité et peuvent elles aussi fournir des hypothèses de recherche à tester chez l'homme dans les études épidémiologiques. Le réseau NACRe (National Alimentation Cancer Recherche) a par exemple été fondé dans cet esprit de fédération des différentes disciplines, pour répondre de manière intégrée à la question complexe des relations nutrition-cancer. Les mélanges d'additifs identifiés grâce aux composantes NMF extraites dans ce travail de thèse pourront être reproduits *in vitro*, en collaboration avec l'équipe ToxAlim (INRAE, Dr Fabrice Pierre et son groupe), qui testera les effets cytotoxiques, génotoxiques et de stress oxydant sur différentes lignées cellulaires humaines. Une approche combinée étudiant la prolifération et la progression des tumeurs est aussi prévue en collaboration avec l'équipe MetaTox (INSERM, Pr Xavier Coumoul et son groupe). Des études *in vivo* d'exposition chronique seront aussi réalisées, et porteront sur différents paramètres : perméabilité intestinale, translocation bactérienne, statut inflammatoire, perturbation du microbiote intestinal, stress oxydant et initiation de lésions prénéoplasiques (ToxAlim).

3.3. Réplication des résultats dans d'autres études épidémiologiques

La réplication des résultats épidémiologiques dans des populations indépendantes constitue un argument très important en faveur de la causalité. Une partie des méthodes présentées ici sera reproduite, notamment dans la cohorte Européenne EPIC (500 000 participants), dans le cadre du projet ADDITIVES coordonné par l'EREN (étroite collaboration avec le Dr Inge Huybrecht et son groupe). Bien que les données alimentaires disponibles dans cette étude soient moins

précises (questionnaires de fréquence sans précision sur la marque) et plus anciennes (collectées dans les années 90), les analyses qui seront réalisées dans le cadre d'EPIC seront complémentaires à celles de NutriNet-Santé et intéressantes en raison du large échantillon européen et du temps de suivi long, permettant d'étudier par exemple des cancers plus rares pour lesquels nous ne disposions pas d'assez de puissance.

Il est aussi prévu d'évaluer l'exposition aux additifs au sein de l'enquête représentative française Esteban (4 100 participants, 2014-2016), coordonnées par une partie de l'équipe (ESEN) et utilisant les mêmes outils que NutriNet-Santé. Il sera alors possible de déterminer les expositions aux additifs ainsi que les clusters de consommateurs d'additifs sur un échantillon national français représentatif d'adultes et d'enfants.

3.4. Vers une vision plus globale des liens entre transformation / formulation des aliments et santé

Au-delà des additifs, d'autres composés ou facteurs des AUT sont à explorer pour mieux comprendre les liens entre ces derniers et la santé. Il conviendrait d'investiguer par exemple les autres types d'ingrédients industriels caractéristiques des AUT (ex. arômes, sucre inverti, huiles hydrogénées, maltodextrine), les composés néoformés pendant la fabrication (ex. furanes, acroléine, acrylamides, acides gras trans industriels, produits terminaux de glycation avancée), ou encore les matériaux au contact des aliments et les contaminants qui peuvent migrer vers les matrices alimentaires (ex. phtalates, bisphénols), pour lesquels les données épidémiologiques sont quasiment inexistantes.

J'ai d'ailleurs, en parallèle de ce travail sur les additifs, développé et administré un questionnaire qui permet l'évaluation qualitative de l'exposition aux matériaux de contacts et à certains composés néoformés au sein des participants de la cohorte NutriNet-Santé, en m'intéressant notamment aux types de matériaux principalement utilisés pour une large variété de catégories d'aliments, aux modes de cuissons préférés, etc. (https://info.etude-nutrinet-sante.fr/protectednew/Quest_Materiaux_Contact.pdf). Notons aussi que la base de données Open Food Facts possède le niveau de détail du type de contenant, qui pourrait très bien être utilisé pour estimer l'exposition à certains matériaux de contact spécifiques, maintenant que les scans des aliments est intégré dans les rappels de NutriNet-Santé, avec un lien direct effectué vers Open Food Facts.

Les différents procédés de transformation seront aussi investigués plus en détail : l'EREN fait actuellement partie d'un projet de recherche INRAE intitulé "Innov", qui vise à développer un score (le « Process score ») détaillant jusqu'à 80 opérations de transformation unitaire par aliment de la nomenclature NutriNet-Santé (indépendamment de la formulation des aliments). On pourra alors explorer l'impact santé des opérations unitaires, ainsi que des groupes d'opérations unitaires fréquemment réalisés conjointement et de la modification des matrices alimentaires. Un travail spécifique est également en cours sur les procédés de transformation par fermentation.

4. Implications potentielles et perspectives en termes de santé publique

Les études publiées dans le cadre de cette thèse pourraient avoir un impact scientifique et sociétal important. En effet, une partie de ces résultats est unique, puisque comme nous l'avons montré en introduction, l'évaluation individuelle détaillée de l'exposition à un large spectre d'additifs dans des études de cohortes prospectives n'a pas pu être réalisé jusqu'à présent, faute d'outils adaptés. Les résultats observés ici, ainsi que les nombreuses perspectives d'analyses concernant d'autres additifs et d'autres pathologies, constitueront une avancée considérable pour notre compréhension des relations alimentation-santé. Ces travaux pourront être intégrés dans les futures expertises scientifiques, notamment au niveau de l'EFSA, et pourront contribuer à la révision des DJA et des doses maximales autorisées, voire des interdictions de substances lorsque cela s'avèrera nécessaire. Comme nous l'avons vu avec l'exemple du dioxyde de titane, des suspensions exceptionnelles peuvent aussi avoir lieu au niveau national. Nos résultats sur les nitrites sont ainsi des éléments majeurs dans le débat actuel en France concernant leur utilisation (282). Notons à ce sujet qu'un groupe de travail de l'Anses portant sur les nitrites/nitrates doit rendre ses résultats d'ici fin 2021 (400). Enfin, au-delà d'interdictions potentielles de substances, nos résultats pourraient encourager les reformulations des produits par les industriels et les guider vers des substances sans danger pour le consommateur.

Les additifs constituent une source d'inquiétudes pour une partie des concitoyens français et européens (274–279). Les attentes d'informations concernant les effets sur la santé de ces composés sont donc importantes, et une quantité substantielle d'informations non scientifiques est actuellement véhiculée. Ceci soulève l'importance pour les équipes de recherche de communiquer de manière la plus objective et rigoureuse possible pour faire part au public de l'état actuel des connaissances et des recommandations officielles en cours (y compris par principe de précaution), sans outrepasser le niveau de preuve disponible et en exprimant clairement la différence entre ce qui est d'ores et déjà connu, prouvé et avéré et ce qui est du domaine de l'exploration et de la recherche.

Par ailleurs, nos résultats pourraient encourager différents types d'actions de santé publique. Selon un principe de précaution et de transparence, on pourrait par exemple envisager l'apposition d'un logo en parallèle du Nutri-Score qui indiquerait au consommateur si l'aliment est ultra-transformé (moyennant une expertise collective préalable en charge d'établir une définition règlementaire de ce concept). Notons que l'absence de prise en compte des additifs est d'ailleurs une critique souvent faite au Nutri-Score (https://nutriscore.blog/). Cependant, il

est primordial, dans un contexte de santé publique, de distinguer d'une part, des connaissances bien établies depuis des années, formant un consensus, sur lesquelles le Nutri-Score s'appuie (notamment concernant la composition en macro et micro nutriments), et d'autre part, des résultats scientifiques préoccupants mais encore récents ou limités, qui font l'objet de recherches en cours, et qui poussent les autorités sanitaires à appeler au principe de précaution. À l'heure actuelle, c'est donc surtout par ce principe de précaution qu'un logo spécifique aux additifs et à la transformation des aliments pourrait être développé, mais sans le confondre au Nutri-Score (basé sur des connaissances beaucoup plus robustes et ancrées). Ce nouveau logo, complémentaire au Nutri-Score, répondrait aux inquiétudes des consommateurs qui utilisent actuellement de nombreuses applications comme Yuka, issues de sociétés à but lucratif, dont les algorithmes ne sont pas basés sur des éléments scientifiques validés et outrepassent les connaissances scientifiques actuelles.

Par rapport à la problématique sensible des conflits d'intérêts, il est important, pour les questions que nous adressons ici, de disposer de résultats issus d'une recherche publique indépendante de l'industrie agro-alimentaire. Un nombre important de revues ou d'études sur les édulcorants financées par la plus grande compagnie de sodas au monde ou par des fabricants d'édulcorants a pu être identifié lors de mes recherches bibliographiques (401–410). Une revue systématique a d'ailleurs illustré l'impact des financements des revues (systématiques et narratives) et des conflits d'intérêts des auteurs sur la thématique des associations entre boissons édulcorées et poids (411). Les revues financées par l'industrie des boissons édulcorées avaient plus de chance de montrer des résultats et des conclusions favorables, et à l'inverse, les revues financées par des industries compétitrices avaient toutes des conclusions non favorables aux boissons édulcorées. Les auteurs concluaient que le financement et les conflits d'intérêts avaient introduit un biais affectant les résultats des revues qui ne pouvait pas être expliqué par d'autres sources de biais. La notion de conflit d'intérêt fait débat au sein même d'instances d'évaluations comme l'EFSA (60,412–415), ce qui justifie l'importance d'études neutres issues de la recherche publique. Finalement, si l'on peut éventuellement espérer que les résultats d'études financées par l'industrie agroalimentaire ne sont pas tous biaisés, on peut facilement supposer qu'une étude montrant des résultats "qui ne vont pas dans le sens" du financeur ne sera tout simplement pas publiée, amenant à un biais de publication évident. Cela souligne l'importance de mieux identifier et de séparer ces recherches financées.

CONCLUSION

Dans un contexte où les additifs alimentaires suscitent une attention croissante de la part de la communauté scientifique et de nos concitoyens, ce travail de thèse marque une étape importante. En effet, pour la première fois, l'exposition chronique à une grande variété d'additifs a pu être estimée en détail au sein d'une large population d'adultes français.

Des analyses ont décrit l'exposition à près de 90 additifs alimentaires régulièrement consommés en France et ont caractérisé des profils de consommateurs plus spécifiquement exposés à certains mélanges. Des analyses étiologiques ont ensuite montré que la consommation de boissons édulcorées, comme celle de boissons sucrées, était associée au risque de pathologies cardiovasculaires. Les boissons édulcorées considérées isolément n'étaient pas associées au risque de cancer dans cette étude, mais en considérant les édulcorants dans leur ensemble, des associations avec le risque de cancer ont été observées, en particulier concernant l'aspartame et l'acésulfame K. Finalement, nous avons étudié les associations entre les nitrites, nitrates et le risque de cancer, en distinguant notamment l'exposition provenant des additifs alimentaires de celle provenant de sources naturelles. Nous avons pu observer que les additifs nitratés étaient positivement associés au risque de cancer du sein et que les additifs nitrités étaient positivement associés au risque de cancer de la prostate.

Ce travail de thèse ouvre la voie à un vaste programme de recherche qui fournira des données uniques sur les différentes facettes de la transformation des aliments en lien avec la santé à long terme. Il permettra de remédier au manque de données humaines sur le sujet et alimentera ainsi l'expertise des agences sanitaires nationales et internationales, contribuant à guider l'élaboration des politiques de l'UE. Ces résultats aideront également les industriels à choisir les process et ingrédients technologiquement pertinents mais aussi sans risque pour les consommateurs. Les résultats seront largement diffusés et auront des retombées concrètes pour le public : optimisation de la réglementation européenne (additifs autorisés et doses maximales), amélioration de l'étiquetage alimentaire (ex. intégration d'une dimension process/additif en complément du Nutri-Score) et de la validité des informations fournies par les applications numériques alimentaires, tout ceci dans le but de favoriser la prévention nutritionnelle des maladies chroniques.

RÉFÉRENCES

1. Roser M, Ritchie H. Burden of Disease. Our World in Data [Internet]. 2016 Jan 25 [cited 2021 May 21]; Available from: https://ourworldindata.org/burden-of-disease
2. Global health estimates: Leading causes of DALYs [Internet]. [cited 2021 Jul 13]. Available from: https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/advisory-groups/gama/gama-advisory-group-members
3. Global health estimates: Leading causes of death [Internet]. [cited 2021 Jul 13]. Available from: https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/advisory-groups/gama/gama-advisory-group-members
4. Afshin A, Sur PJ, Fay KA, Cornaby L, Ferrara G, Salama JS, et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2019 May;393(10184):1958–72.
5. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Programme national nutrition santé 2001-2005. 2001;40.
6. Julia C, Hercberg S, Europe WHORO for. Development of a new front-of-pack nutrition label in France: the five-colour Nutri-Score. Public health panorama. 2017;03(04):712–25.
7. Monteiro CA, Moubarac JC, Cannon G, Ng SW, Popkin B. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. ObesRev. 2013 Nov;14 Suppl 2(1467-789X (Electronic)):21–8.
8. Slimani N, Deharveng G, Southgate D a. T, Biessy C, Chajès V, van Bakel MME, et al. Contribution of highly industrially processed foods to the nutrient intakes and patterns of middle-aged populations in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. Eur J Clin Nutr. 2009 Nov;63 Suppl 4:S206-225.
9. González-Castell D, González-Cossío T, Barquera S, Rivera JA. [Contribution of processed foods to the energy, macronutrient and fiber intakes of Mexican children aged 1 to 4 years]. Salud Publica Mex. 2007 Oct;49(5):345–56.
10. Asfaw A. Does consumption of processed foods explain disparities in the body weight of individuals? The case of Guatemala. Health Econ. 2011 Feb;20(2):184–95.
11. Poti JM, Mendez MA, Ng SW, Popkin BM. Is the degree of food processing and convenience linked with the nutritional quality of foods purchased by US households? Am J Clin Nutr. 2015 Jun 1;101(6):1251–62.
12. Moubarac J-C, Parra DC, Cannon G, Monteiro CA. Food Classification Systems Based on Food Processing: Significance and Implications for Policies and Actions: A Systematic Literature Review and Assessment. Curr Obes Rep. 2014 Jun;3(2):256–72.
13. Monteiro CA, Cannon G, Levy R, Moubarac J-C, Jaime P, Martins AP, et al. NOVA. The star shines bright. 1. 2016 Jan 7;7(1–3):28–38.
14. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada ML, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. Public Health Nutr. 2017 Mar 21;(1475-2727 (Electronic)):1–13.
15. Louzada ML, Baraldi LG, Steele EM, Martins AP, Canella DS, Moubarac JC, et al. Consumption of ultra-processed foods and obesity in Brazilian adolescents and adults. PrevMed. 2015 Dec;81(1096-0260 (Electronic)):9–15.
16. Cediel G, Reyes M, da Costa Louzada ML, Martinez Steele E, Monteiro CA, Corvalán C, et al. Ultra-processed foods and added sugars in the Chilean diet (2010). Public Health Nutr. 2018 Jan;21(1):125–33.
17. Moubarac J-C, Batal M, Louzada ML, Martinez Steele E, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. Appetite. 2017 01;108:512–20.

18. Marrón-Ponce JA, Sánchez-Pimienta TG, Louzada ML da C, Batis C. Energy contribution of NOVA food groups and sociodemographic determinants of ultra-processed food consumption in the Mexican population. Public Health Nutr. 2018 Jan;21(1):87–93.
19. Martínez Steele E, Baraldi LG, Louzada ML da C, Moubarac J-C, Mozaffarian D, Monteiro CA. Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. BMJ Open. 2016 Mar 9;6(3):e009892.
20. Chen Y-C, Huang Y-C, Lo Y-TC, Wu H-J, Wahlqvist ML, Lee M-S. Secular trend towards ultra-processed food consumption and expenditure compromises dietary quality among Taiwanese adolescents. Food Nutr Res. 2018;62.
21. Vandevijvere S, De Ridder K, Fiolet T, Bel S, Tafforeau J. Consumption of ultra-processed food products and diet quality among children, adolescents and adults in Belgium. Eur J Nutr. 2019 Dec;58(8):3267–78.
22. Parra DC, da Costa-Louzada ML, Moubarac J-C, Bertazzi-Levy R, Khandpur N, Cediel G, et al. Association between ultra-processed food consumption and the nutrient profile of the Colombian diet in 2005. Salud Publica Mex. 2019 Apr;61(2):147–54.
23. Adams J, White M. Characterisation of UK diets according to degree of food processing and associations with socio-demographics and obesity: cross-sectional analysis of UK National Diet and Nutrition Survey (2008-12). Int J Behav Nutr Phys Act. 2015 Dec 18;12:160.
24. Calixto Andrade G, Julia C, Deschamps V, Srour B, Hercberg S, Kesse-Guyot E, et al. Consumption of Ultra-Processed Food and Its Association with Sociodemographic Characteristics and Diet Quality in a Representative Sample of French Adults. Nutrients. 2021 Feb;13(2):682.
25. Salomé M, Arrazat L, Wang J, Dufour A, Dubuisson C, Volatier J-L, et al. Contrary to ultra-processed foods, the consumption of unprocessed or minimally processed foods is associated with favorable patterns of protein intake, diet quality and lower cardiometabolic risk in French adults (INCA3). Eur J Nutr. 2021 May 8;
26. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. BMJ. 2018 Feb 14;k322.
27. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). BMJ. 2019 May 29;365:l1451.
28. Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B, Touvier M, Srour B, Hercberg S, et al. Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. JAMA Intern Med [Internet]. 2019 Feb 11 [cited 2019 Mar 28]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2723626
29. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Debras C, Druesne-Pecollo N, et al. Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Among Participants of the NutriNet-Santé Prospective Cohort. JAMA Intern Med. 2020 Feb 1;180(2):283.
30. Beslay M, Srour B, Méjean C, Allès B, Fiolet T, Debras C, et al. Ultra-processed food intake in association with BMI change and risk of overweight and obesity: A prospective analysis of the French NutriNet-Santé cohort. PLoS Med. 2020 Aug;17(8):e1003256.
31. Adjibade M, Julia C, Allès B, Touvier M, Lemogne C, Srour B, et al. Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. BMC Medicine. 2019 Apr 15;17(1):78.
32. Schnabel L, Buscail C, Sabate J-M, Bouchoucha M, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Association Between Ultra-Processed Food Consumption and Functional

Gastrointestinal Disorders: Results From the French NutriNet-Santé Cohort. Am J Gastroenterol. 2018 Aug;113(8):1217–28.
33. Askari M, Heshmati J, Shahinfar H, Tripathi N, Daneshzad E. Ultra-processed food and the risk of overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Obes (Lond). 2020 Oct;44(10):2080–91.
34. Lane MM, Davis JA, Beattie S, Gómez-Donoso C, Loughman A, O'Neil A, et al. Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. Obesity Reviews [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 10];n/a(n/a). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/obr.13146
35. Pagliai G, Dinu M, Madarena MP, Bonaccio M, Iacoviello L, Sofi F. Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Nutrition. 2021 Feb;125(3):308–18.
36. Rauber F, Campagnolo PD, Hoffman DJ, Vitolo MR. Consumption of ultra-processed food products and its effects on children's lipid profiles: a longitudinal study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015 Jan;25(1590-3729 (Electronic)):116–22.
37. Leffa PS, Hoffman DJ, Rauber F, Sangalli CN, Valmórbida JL, Vitolo MR. Longitudinal associations between ultra-processed foods and blood lipids in childhood. British Journal of Nutrition. 2020 Aug;124(3):341–8.
38. Mendonca RD, Lopes AC, Pimenta AM, Gea A, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Ultra-Processed Food Consumption and the Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project. Am J Hypertens. 2017 Apr 1;30(1941-7225 (Electronic)):358–66.
39. Scaranni P de O da S, Cardoso L de O, Chor D, Melo ECP, Matos SMA, Giatti L, et al. Ultra-processed foods, changes in blood pressure, and incidence of hypertension: results of Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Public Health Nutrition. 2021;1–22.
40. Rey-García J, Donat-Vargas C, Sandoval-Insausti H, Bayan-Bravo A, Moreno-Franco B, Banegas JR, et al. Ultra-Processed Food Consumption is Associated with Renal Function Decline in Older Adults: A Prospective Cohort Study. Nutrients. 2021 Feb;13(2):428.
41. Sandoval-Insausti H, Blanco-Rojo R, Graciani A, López-García E, Moreno-Franco B, Laclaustra M, et al. Ultra-processed Food Consumption and Incident Frailty: A Prospective Cohort Study of Older Adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020 May 22;75(6):1126–33.
42. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. Cell Metabolism. 2019 Jul;30(1):67-77.e3.
43. Moubarac J-C, Martins APB, Claro RM, Levy RB, Cannon G, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada. Public Health Nutr. 2013 Dec;16(12):2240–8.
44. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014 Mar 18;160(6):398–406.
45. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. N Engl J Med. 2006 Apr 13;354(15):1601–13.
46. Khorshidian N, Yousefi Asli M, Arab M, Hosseini H. Acrolein formation in foods and its impact on health. Clinical Excellence. 2015 Nov 10;4(1):189–175.

47. Zhang Y, Huang M, Zhuang P, Jiao J, Chen X, Wang J, et al. Exposure to acrylamide and the risk of cardiovascular diseases in the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. Environ Int. 2018 Aug;117:154–63.
48. Rancière F, Lyons JG, Loh VHY, Botton J, Galloway T, Wang T, et al. Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence. Environ Health. 2015 May 31;14:46.
49. Hwang S, Lim J-E, Choi Y, Jee SH. Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis. BMC Endocr Disord. 2018 Nov 6;18(1):81.
50. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. Environ Res. 2011 Aug;111(6):825–30.
51. European Chemical Agency (ECHA). Member State Committee support document for identification of 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol a) as a substance of very high concern because of its toxic for reproduction (Article 57 c) properties. Adopted on 2 December 2016. [Internet]. European CHemical Agency (ECHA).; [cited 2018 Sep 19]. Available from: https://echa.europa.eu/documents/10162/b10d6a00-8e47-9b14-4f61-c779a8dc8450
52. Hobbs M, Radley D. Obesogenic environments and obesity: a comment on "Are environmental area characteristics at birth associated with overweight and obesity in school-aged children? Findings from the SLOPE (Studying Lifecourse Obesity PrEdictors) population-based cohort in the south of England." BMC Med. 2020 Mar 18;18(1):59.
53. Robinson E, Almiron-Roig E, Rutters F, de Graaf C, Forde CG, Tudur Smith C, et al. A systematic review and meta-analysis examining the effect of eating rate on energy intake and hunger. Am J Clin Nutr. 2014 Jul;100(1):123–51.
54. Zinöcker MK, Lindseth IA. The Western Diet-Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. Nutrients. 2018 Mar 17;10(3).
55. European Parliament and the Council of 16 December 2008 on food additives. Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives (Text with EEA relevance) [Internet]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1333-20160525&from=EN
56. Règlement (UE) n ° 231/2012 de la Commission du 9 mars 2012 établissant les spécifications des additifs alimentaires énumérés aux annexes II et III du règlement (CE) n ° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32012R0231 Mar 22, 2012. Available from: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj/fra
57. Règlement (CE) n o 1331/2008 du Parlement européen et du Con... - EUR-Lex [Internet]. [cited 2021 Apr 15]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/LSU/?uri=CELEX%3A32008R1331
58. Règlement (CE) n o 889/2008 de la Commission du 5 septembre 2008 portant modalités d'application du règlement (CE) n o 834/2007 du Conseil relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques en ce qui concerne la production biologique, l'étiquetage et les contrôles [Internet]. OJ L, 32008R0889 Sep 18, 2008. Available from: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/889/oj/fra
59. Commission Regulation (EU) No 257/2010 of 25 March 2010 setting up a programme for the re-evaluation of approved food additives in accordance with Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council on food additives (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L, 32010R0257 Mar 26, 2010. Available from: http://data.europa.eu/eli/reg/2010/257/oj/eng

60. EFSA. Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. EFSA Journal. 2013 Dec 1;11(12):3496.
61. ltd R and M. Food Additives - Global Market Trajectory & Analytics [Internet]. [cited 2021 Apr 23]. Available from: https://www.researchandmarkets.com/reports/2785218/food_additives_global_market_trajectory_and
62. What is the demand for natural food additives on the European market? | CBI [Internet]. [cited 2021 Apr 23]. Available from: https://www.cbi.eu/market-information/natural-food-additives/what-demand
63. Oqali. Etude des ingrédients [Internet]. 2012. Available from: https://www.oqali.fr/content/download/3167/31947/version/1/file/Oqali_2012_etude_des_ingredients.pdf
64. Oqali. Bilan et évolution de l'utilisation des additifs dans les produits transformés. 2019 [cited 2019 Nov 25]; Available from: https://www6.versailles-grignon.inra.fr/aliss/content/download/4033/39777/file/OQALI_2019_Rapport%20Additifs_1.pdf
65. Union PO of the E. Report from the Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union, /* COM/2001/0542 final */, CELEX1. 2001 Oct 1 [cited 2021 Apr 22]; Available from: http://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/26105dba-6d8f-4515-a641-0e43fe3f5498/language-en
66. Hansen SC. Conditions for Use of Food Additives Based on a Budget for an Acceptable Daily Intake 1. J Food Prot. 1979 May;42(5):429–34.
67. Ioannidou S, Cascio C, Gilsenan MB. European Food Safety Authority open access tools to estimate dietary exposure to food chemicals. Environment International. 2021 Apr 1;149:106357.
68. Base de données exhaustive de l'EFSA sur la consommation alimentaire européenne | Autorité européenne de sécurité des aliments [Internet]. [cited 2021 Jul 22]. Available from: https://www.efsa.europa.eu/fr/food-consumption/comprehensive-database
69. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Domenico AD, Dusemund B, Frutos MJ, et al. Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives. EFSA Journal. 2017 Jul 1;15(7):e04910.
70. Vin K, Connolly A, McCaffrey T, McKevitt A, O'Mahony C, Prieto M, et al. Estimation of the dietary intake of 13 priority additives in France, Italy, the UK and Ireland as part of the FACET project. Food Additives & Contaminants: Part A. 2013 Dec 1;30(12):2050–80.
71. Botterweck AA, Verhagen H, Goldbohm RA, Kleinjans J, van den Brandt PA. Intake of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene and stomach cancer risk: results from analyses in the Netherlands Cohort Study. Food Chem Toxicol. 2000 Jul;38(7):599–605.
72. Diouf F, Berg K, Ptok S, Lindtner O, Heinemeyer G, Heseker H. German database on the occurrence of food additives: application for intake estimation of five food colours for toddlers and children. Food Additives & Contaminants: Part A. 2014 Feb 1;31(2):197–206.
73. Mischek D, Krapfenbauer-Cermak C. Exposure assessment of food preservatives (sulphites, benzoic and sorbic acid) in Austria. Food Additives & Contaminants: Part A. 2012 Mar 1;29(3):371–82.
74. Temme EHM, Vandevijvere S, Vinkx C, Huybrechts I, Goeyens L, Oyen HV. Average daily nitrate and nitrite intake in the Belgian population older than 15 years. Food Additives & Contaminants: Part A. 2011 Sep 1;28(9):1193–204.

75. Vandevijvere S, De Vriese S, Huybrechts I, Moreau M, Temme E, De Henauw S, et al. The gap between food-based dietary guidelines and usual food consumption in Belgium, 2004. Public Health Nutr. 2009 Mar;12(1368-9800 (Print)):423–31.
76. Vandevijvere S, Temme E, Andjelkovic M, Wil MD, Vinkx C, Goeyens L, et al. Estimate of intake of sulfites in the Belgian adult population. Food Additives & Contaminants: Part A. 2010 Aug 1;27(8):1072–83.
77. Bel S, Struyf T, Fierens T, Jacobs G, Vinkx C, Bellemans M, et al. Dietary exposure of the Belgian population to emulsifiers E481 (sodium stearoyl-2-lactylate) and E482 (calcium stearoyl-2-lactylate). Food Additives & Contaminants: Part A. 2018 May 4;35(5):828–37.
78. Huvaere K, Vandevijvere SM, Hasni M, Vinkx C, Van Loco J. Dietary Intake of Artificial Sweeteners by the Belgian Population. Food Additives and Contaminants. 2011 Nov;29(1):54–65.
79. Leth T, Fagt S, Nielsen S, Andersen R. Nitrite and nitrate content in meat products and estimated intake in Denmark from 1998 to 2006. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2008 Oct;25(10):1237–45.
80. Leth T, Christensen T, Larsen IK. Estimated intake of benzoic and sorbic acids in Denmark. Food Additives & Contaminants: Part A. 2010 Jun 1;27(6):783–92.
81. Suomi J, Ranta J, Tuominen P, Putkonen T, Bäckman C, Ovaskainen M-L, et al. Quantitative risk assessment on the dietary exposure of Finnish children and adults to nitrite. Food Additives & Contaminants: Part A. 2016 Jan 2;33(1):41–53.
82. Dich J, Järvinen R, Knekt P, Penttilä P-L. Dietary intakes of nitrate, nitrite and NDMA in the Finnish mobile clinic health examination survey. Food Additives & Contaminants. 1996 Jul 1;13(5):541–52.
83. Bemrah N, Vin K, Sirot V, Aguilar F, Ladrat A-C, Ducasse C, et al. Assessment of dietary exposure to annatto (E160b), nitrites (E249-250), sulphites (E220-228) and tartaric acid (E334) in the French population: the second French total diet study. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2012;29(6):875–85.
84. Bemrah N, Leblanc J-C, Volatier J-L. Assessment of dietary exposure in the French population to 13 selected food colours, preservatives, antioxidants, stabilizers, emulsifiers and sweeteners. Food Additives & Contaminants: Part B. 2008 Jul 1;1(1):2–14.
85. Menard C, Heraud F, Volatier J-L, Leblanc J-C. Assessment of dietary exposure of nitrate and nitrite in France. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2008 Aug;25(8):971–88.
86. Verger P, Chambolle M, Babayou P, Breton SL, Volatier J-L. Estimation of the distribution of the maximum theoretical intake for ten additives in France. Food Additives & Contaminants. 1998 Oct 1;15(7):759–66.
87. Mancini FR, Paul D, Gauvreau J, Volatier JL, Vin K, Hulin M. Dietary exposure to benzoates (E210-E213), parabens (E214-E219), nitrites (E249-E250), nitrates (E251-E252), BHA (E320), BHT (E321) and aspartame (E951) in children less than 3 years old in France. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2015;32(3):293–306.
88. Buffini M, Goscinny S, Van Loco J, Nugent AP, Walton J, Flynn A, et al. Dietary intakes of six intense sweeteners by Irish adults. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2018 Mar;35(3):425–38.
89. Leclercq C, Molinaro MG, Piccinelli R, Baldini M, Arcella D, Stacchini P. Dietary intake exposure to sulphites in Italy - analytical determination of sulphite-containing foods and their combination into standard meals for adults and children. Food Additives & Contaminants. 2000 Dec 1;17(12):979–89.

90. Le Donne C, Mistura L, Goscinny S, Janvier S, Cuypers K, D'Addezio L, et al. Assessment of dietary intake of 10 intense sweeteners by the Italian population. Food and Chemical Toxicology. 2017 Apr 1;102:186–97.
91. Vandevijvere S, Andjelkovic M, Wil MD, Vinkx C, Huybrechts I, Loco JV, et al. Estimate of intake of benzoic acid in the Belgian adult population. Food Additives & Contaminants: Part A. 2009 Jul 1;26(7):958–68.
92. Tfouni SAV, Toledo MCF. Estimates of the mean per capita daily intake of benzoic and sorbic acids in Brazil. Food Additives & Contaminants. 2002 Jul 1;19(7):647–54.
93. He K, Du S, Xun P, Sharma S, Wang H, Zhai F, et al. Consumption of monosodium glutamate in relation to incidence of overweight in Chinese adults: China Health and Nutrition Survey (CHNS). Am J Clin Nutr. 2011 Jun;93(6):1328–36.
94. Ha M-S, Ha S-D, Choi S-H, Bae D-H. Exposure assessment of synthetic colours approved in Korea. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2013;30(4):643–53.
95. Suh H-J, Chung M-S, Cho Y-H, Kim J-W, Kim D-H, Han K-W, et al. Estimated daily intakes of butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT) and tert-butyl hydroquinone (TBHQ) antioxidants in Korea. Food Additives & Contaminants. 2005 Dec 1;22(12):1176–88.
96. Bahadoran Z, Ghasemi A, Mirmiran P, Mehrabi Y, Azizi F, Hadaegh F. Estimation and Validation of Dietary Nitrate and Nitrite Intake in Iranian Population. Iran J Public Health. 2019 Jan;48(1):162–70.
97. Nagata C, Wada K, Tamura T, Kawachi T, Konishi K, Tsuji M, et al. Dietary intakes of glutamic acid and glycine are associated with stroke mortality in Japanese adults. J Nutr. 2015 Apr;145(4):720–8.
98. Thomson BM, Nokes CJ, Cressey PJ. Intake and risk assessment of nitrate and nitrite from New Zealand foods and drinking water. Food Additives & Contaminants. 2007 Feb 1;24(2):113–21.
99. Cressey P, Jones S. Levels of preservatives (sulfite, sorbate and benzoate) in New Zealand foods and estimated dietary exposure. Food Additives & Contaminants: Part A. 2009 May 1;26(5):604–13.
100. Lien K-W, Hsieh DPH, Huang H-Y, Wu C-H, Ni S-P, Ling M-P. Food safety risk assessment for estimating dietary intake of sulfites in the Taiwanese population. Toxicol Rep. 2016;3:544–51.
101. Rhodes J, Titherley AC, Norman JA, Wood R, Lord DW. A survey of the monosodium glutamate content of foods and an estimation of the dietary intake of monosodium glutamate. Food Addit Contam. 1991 Oct;8(5):663–72.
102. Bastaki M, Farrell T, Bhusari S, Bi X, Scrafford C. Estimated daily intake and safety of FD&C food-colour additives in the US population. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2017 Jun;34(6):891–904.
103. Lee HS. Exposure estimates of nitrite and nitrate from consumption of cured meat products by the U.S. population. Food Additives & Contaminants: Part A. 2018 Jan 2;35(1):29–39.
104. Shah R, Kolanos R, DiNovi MJ, Mattia A, Kaneko KJ. Dietary exposures for the safety assessment of seven emulsifiers commonly added to foods in the United States and implications for safety. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2017 Jun;34(6):905–17.
105. Rompelberg C, Heringa MB, Donkersgoed G van, Drijvers J, Roos A, Westenbrink S, et al. Oral intake of added titanium dioxide and its nanofraction from food products, food supplements and toothpaste by the Dutch population. Nanotoxicology. 2016 Nov 25;10(10):1404–14.

106. Lazarević K, Stojanović D, Rančić N. Estimated Daily Intake of Benzoic Acid through Food Additives in Adult Population of South East Serbia. Central European Journal of Public Health. 2011 Dec 1;19(4):228–31.
107. Babateen AM, Fornelli G, Donini LM, Mathers JC, Siervo M. Assessment of dietary nitrate intake in humans: a systematic review. The American Journal of Clinical Nutrition. 2018 Oct 1;108(4):878–88.
108. Wang W, Kannan K. Quantitative identification of and exposure to synthetic phenolic antioxidants, including butylated hydroxytoluene, in urine. Environ Int. 2019 Jul;128:24–9.
109. Tennant DR, Vlachou A. Potential consumer exposures to low/no calorie sweeteners: a refined assessment based upon market intelligence on use frequency, and consideration of niche applications. Food Additives & Contaminants: Part A. 2019 Aug 3;36(8):1173–83.
110. Tennant DR. Estimation of exposures to non-nutritive sweeteners from consumption of tabletop sweetener products: a review. Food Additives & Contaminants: Part A. 2019 Mar 4;36(3):359–65.
111. Kim M, Lee G, Lim HS, Yun SS, Hwang M, Hong J-H, et al. Safety assessment of 16 sweeteners for the Korean population using dietary intake monitoring and poundage method. Food Additives & Contaminants: Part A. 2017 Sep 2;34(9):1500–9.
112. European Food Safety Authority. Food Additives [Internet]. European Food Safety Authority. [cited 2018 Sep 7]. Available from: https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-additives
113. Codex General Standard for Food Additives (GSFA, Codex STAN 192-1995) [Internet]. Codex Alimentarius Commission; 2018 [cited 2018 Sep 19]. Available from: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCODEX%2BSTAN%2B192-1995%252FCXS_192e.pdf
114. JECFA, WHO. Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 13]. Available from: http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx
115. Focus on food additives | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cited 2018 Dec 10]. Available from: https://www.anses.fr/en/content/focus-food-additives
116. US Food and Drug Administration. Food Additives & Ingredients - Food Additive Status List [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 5]. Available from: https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm091048.htm
117. List of classifications, Volumes 1–122 – IARC [Internet]. [cited 2018 Sep 11]. Available from: https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications-volumes/
118. Chemicals - Environment - European Commission [Internet]. [cited 2018 Sep 11]. Available from: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/substances_en.htm
119. Suomi J, Hirvonen T, Suominen K, Tuominen P. Elintarvikkeiden lisäaineet - riskiprofiili [Internet]. Eviran tutkimuksia; 2018 [cited 2018 Sep 20]. Available from: https://www.evira.fi/globalassets/tietoa-evirasta/julkaisut/julkaisusarjat/elintarvikkeet/eviran_tutkimuksia_2_2018.pdf
120. Adams K, Allen JA, Brooker PC, Jones E, Proudlock RJ. Assessment of the genotoxic potential of Caramel Colour I in four short-term tests. Food Chem Toxicol. 1992 May;30(5):397–402.

121. International Agency for Research on Cancer. 4-Methylimidazole. In IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. vol. 101: Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water, pp. 447–459. 2013 [cited 2018 Dec 4]; Available from: https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono101-015.pdf
122. Smith TJS, Wolfson JA, Jiao D, Crupain MJ, Rangan U, Sapkota A, et al. Caramel color in soft drinks and exposure to 4-methylimidazole: a quantitative risk assessment. PLoS ONE. 2015;10(2):e0118138.
123. Jacobson MF. Carcinogenicity and regulation of caramel colorings. International Journal of Occupational and Environmental Health. 2012 Jan 1;18(3):254–9.
124. Thuvander A, Oskarsson A. Effects of subchronic exposure to Caramel Colour III on the immune system in mice. Food Chem Toxicol. 1994 Jan;32(1):7–13.
125. Houben GF, Penninks AH. Immunotoxicity of the colour additive caramel colour III; a review on complicated issues in the safety evaluation of a food additive. Toxicology. 1994 Aug 12;91(3):289–302.
126. Rekha B, Velmurugan G, Freddy AJ, Anusha S, Ramprasath T, Karthik KV, et al. Chronic intake of 4-Methylimidazole induces Hyperinsulinemia and Hypoglycaemia via Pancreatic Beta Cell Hyperplasia and Glucose Dyshomeostasis. Sci Rep. 2018 Nov 19;8(1):17037.
127. Safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive [Internet]. Autorité européenne de sécurité des aliments. [cited 2021 May 14]. Available from: https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/6585
128. Bettini S, Boutet-Robinet E, Cartier C, Coméra C, Gaultier E, Dupuy J, et al. Food-grade TiO2 impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. Sci Rep. 2017 20;7:40373.
129. Winkler HC, Notter T, Meyer U, Naegeli H. Critical review of the safety assessment of titanium dioxide additives in food. J Nanobiotechnology. 2018 Jun 1;16(1):51.
130. Jia X, Wang S, Zhou L, Sun L. The Potential Liver, Brain, and Embryo Toxicity of Titanium Dioxide Nanoparticles on Mice. Nanoscale Res Lett. 2017 Dec;12(1):478.
131. Urrutia-Ortega IM, Garduño-Balderas LG, Delgado-Buenrostro NL, Freyre-Fonseca V, Flores-Flores JO, González-Robles A, et al. Food-grade titanium dioxide exposure exacerbates tumor formation in colitis associated cancer model. Food and Chemical Toxicology. 2016 Jul 1;93:20–31.
132. Proquin H, Rodríguez-Ibarra C, Moonen CGJ, Urrutia Ortega IM, Briedé JJ, de Kok TM, et al. Titanium dioxide food additive (E171) induces ROS formation and genotoxicity: contribution of micro and nano-sized fractions. Mutagenesis. 2017;32(1):139–49.
133. Valentini X, Deneufbourg P, Paci P, Rugira P, Laurent S, Frau A, et al. Morphological alterations induced by the exposure to TiO2 nanoparticles in primary cortical neuron cultures and in the brain of rats. Toxicol Rep. 2018;5:878–89.
134. Grissa I, Guezguez S, Ezzi L, Chakroun S, Sallem A, Kerkeni E, et al. The effect of titanium dioxide nanoparticles on neuroinflammation response in rat brain. Environ Sci Pollut Res Int. 2016 Oct;23(20):20205–13.
135. Radziwill-Bienkowska JM, Talbot P, Kamphuis JBJ, Robert V, Cartier C, Fourquaux I, et al. Toxicity of Food-Grade TiO2 to Commensal Intestinal and Transient Food-Borne Bacteria: New Insights Using Nano-SIMS and Synchrotron UV Fluorescence Imaging. Front Microbiol. 2018;9:794.
136. Talbot P, Radziwill-Bienkowska JM, Kamphuis JBJ, Steenkeste K, Bettini S, Robert V, et al. Food-grade TiO2 is trapped by intestinal mucus in vitro but does not impair mucin O-glycosylation and short-chain fatty acid synthesis in vivo: implications for gut barrier protection. J Nanobiotechnology. 2018 Jun 19;16(1):53.

137. Heringa MB, Peters RJB, Bleys RLAW, van der Lee MK, Tromp PC, van Kesteren PCE, et al. Detection of titanium particles in human liver and spleen and possible health implications. Particle and Fibre Toxicology. 2018 Apr 11;15(1):15.
138. Pele LC, Thoree V, Bruggraber SFA, Koller D, Thompson RPH, Lomer MC, et al. Pharmaceutical/food grade titanium dioxide particles are absorbed into the bloodstream of human volunteers. Part Fibre Toxicol. 2015 Sep 2;12:26.
139. Hummel TZ, Kindermann A, Stokkers PCF, Benninga MA, ten Kate FJW. Exogenous pigment in Peyer patches of children suspected of having IBD. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Apr;58(4):477–80.
140. Butler M, Boyle JJ, Powell JJ, Playford RJ, Ghosh S. Dietary microparticles implicated in Crohn's disease can impair macrophage phagocytic activity and act as adjuvants in the presence of bacterial stimuli. Inflamm Res. 2007 Sep;56(9):353–61.
141. Powell JJ, Thoree V, Pele LC. Dietary microparticles and their impact on tolerance and immune responsiveness of the gastrointestinal tract. Br J Nutr. 2007 Oct;98 Suppl 1:S59-63.
142. Powell JJ, Ainley CC, Harvey RS, Mason IM, Kendall MD, Sankey EA, et al. Characterisation of inorganic microparticles in pigment cells of human gut associated lymphoid tissue. Gut. 1996 Mar;38(3):390–5.
143. Chen Q, Wang N, Zhu M, Lu J, Zhong H, Xue X, et al. TiO2 nanoparticles cause mitochondrial dysfunction, activate inflammatory responses, and attenuate phagocytosis in macrophages: A proteomic and metabolomic insight. Redox Biol. 2018;15:266–76.
144. Chen Z, Zhou D, Wang Y, Zhao L, Hu G, Liu J, et al. Combined effect of titanium dioxide nanoparticles and glucose on the cardiovascular system in young rats after oral administration. J Appl Toxicol. 2018 Nov 14;
145. Jensen DM, Skovsted GF, Lykkesfeldt J, Dreier R, Berg JO, Jeppesen JL, et al. Vasomotor dysfunction in human subcutaneous arteries exposed ex vivo to food-grade titanium dioxide. Food Chem Toxicol. 2018 Oct;120:321–7.
146. Karimipour M, Zirak Javanmard M, Ahmadi A, Jafari A. Oral administration of titanium dioxide nanoparticle through ovarian tissue alterations impairs mice embryonic development. Int J Reprod Biomed (Yazd). 2018 Jun;16(6):397–404.
147. Irwin SV, Fisher P, Graham E, Malek A, Robidoux A. Sulfites inhibit the growth of four species of beneficial gut bacteria at concentrations regarded as safe for food. PLOS ONE. 2017 Oct 18;12(10):e0186629.
148. Kocamaz E, Adiguzel E, Er B, Gundogdu G, Kucukatay V. Sulfite leads to neuron loss in the hippocampus of both normal and SOX-deficient rats. Neurochem Int. 2012 Aug;61(3):341–6.
149. Akdogan I, Kocamaz E, Kucukatay V, Yonguc NG, Ozdemir MB, Murk W. Hippocampal neuron number loss in rats exposed to ingested sulfite. Toxicol Ind Health. 2011 Oct;27(9):771–8.
150. Küçükatay V, Genç O, Kocamaz E, Emmungil G, Erken H, Bagci H. Spinal reflexes in normal and sulfite oxidase deficient rats: effect of sulfite exposure. Toxicol Ind Health. 2008 Apr;24(3):147–53.
151. Yavuz-Kocaman A, Rencuzogullari E, Ila HB, Topaktas M. The genotoxic effect of potassium metabisulfite using chromosome aberration, sister chromatid exchange, micronucleus tests in human lymphocytes and chromosome aberration test in bone marrow cells of rats. Environ Mol Mutagen. 2008 May;49(4):276–82.
152. Etemadi A, Sinha R, Ward MH, Graubard BI, Inoue-Choi M, Dawsey SM, et al. Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: population based cohort study. BMJ. 2017 May 9;357:j1957.

153. IARC. Red Meat and Processed Meat [Internet]. Vol. 114. Lyon, France; 2018 [cited 2021 Mar 10]. Available from: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Red-Meat-And-Processed-Meat-2018
154. Hosseini F, Majdi M, Naghshi S, Sheikhhossein F, Djafarian K, Shab-Bidar S. Nitrate-nitrite exposure through drinking water and diet and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Clin Nutr. 2020 Nov 28;
155. Khodavandi A, Alizadeh F, Razis AFA. Association between dietary intake and risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nutr. 2020 Jul 13;
156. Zhang F-X, Miao Y, Ruan J-G, Meng S-P, Dong J-D, Yin H, et al. Association Between Nitrite and Nitrate Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Med Sci Monit. 2019 Mar 9;25:1788–99.
157. Song P, Wu L, Guan W. Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. Nutrients. 2015 Dec 1;7(12):9872–95.
158. Inoue-Choi M, Sinha R, Gierach GL, Ward MH. Red and processed meat, nitrite, and heme iron intakes and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. Int J Cancer. 2016 Apr 1;138(7):1609–18.
159. Sinha R, Park Y, Graubard BI, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Meat and Meat-related Compounds and Risk of Prostate Cancer in a Large Prospective Cohort Study in the United States. Am J Epidemiol. 2009 Nov 1;170(9):1165–77.
160. Quist AJL, Inoue-Choi M, Weyer PJ, Anderson KE, Cantor KP, Krasner S, et al. Ingested nitrate and nitrite, disinfection by-products, and pancreatic cancer risk in postmenopausal women. Int J Cancer. 2018 15;142(2):251–61.
161. Singh B, Mense SM, Remotti F, Liu X, Bhat HK. Antioxidant butylated hydroxyanisole inhibits estrogen-induced breast carcinogenesis in female ACI rats. J Biochem Mol Toxicol. 2009 Jun;23(3):202–11.
162. Sasaki YF, Kawaguchi S, Kamaya A, Ohshita M, Kabasawa K, Iwama K, et al. The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. Mutat Res. 2002 Aug;519(1–2):103–19.
163. Schilderman PA, Rhijnsburger E, Zwingmann I, Kleinjans JC. Induction of oxidative DNA damages and enhancement of cell proliferation in human lymphocytes in vitro by butylated hydroxyanisole. Carcinogenesis. 1995 Mar;16(3):507–12.
164. Clayson DB, Iverson F, Nera EA, Lok E. The importance of cellular proliferation induced by BHA and BHT. Toxicol Ind Health. 1993 Apr;9(1–2):231–42.
165. Pop A, Drugan T, Gutleb AC, Lupu D, Cherfan J, Loghin F, et al. Individual and combined in vitro (anti)androgenic effects of certain food additives and cosmetic preservatives. Toxicol In Vitro. 2016 Apr;32:269–77.
166. International Agency for Research on Cancer. Butylated hydroxytoluene (BHT). IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 1986;40:161–206.
167. Takahashi O. Haemorrhages due to defective blood coagulation do not occur in mice and guinea-pigs fed butylated hydroxytoluene, but nephrotoxicity is found in mice. Food Chem Toxicol. 1992 Feb;30(2):89–97.
168. Nakagawa Y, Tayama K. Nephrotoxicity of butylated hydroxytoluene in phenobarbital-pretreated male rats. Arch Toxicol. 1988 Apr;61(5):359–65.
169. Naimi S, Viennois E, Gewirtz AT, Chassaing B. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. Microbiome [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 27];9(1). Available from: https://link.springer.com/epdf/10.1186/s40168-020-00996-6
170. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2013 Apr 25;368(17):1575–84.

171. Bhattacharyya S, O-Sullivan I, Katyal S, Unterman T, Tobacman JK. Exposure to the common food additive carrageenan leads to glucose intolerance, insulin resistance and inhibition of insulin signalling in HepG2 cells and C57BL/6J mice. Diabetologia. 2012 Jan;55(1):194–203.
172. Bhattacharyya S, Feferman L, Unterman T, Tobacman JK. Exposure to common food additive carrageenan alone leads to fasting hyperglycemia and in combination with high fat diet exacerbates glucose intolerance and hyperlipidemia without effect on weight. J Diabetes Res. 2015;2015:513429.
173. Bhattacharyya S, Feferman L, Tobacman JK. Distinct Effects of Carrageenan and High-Fat Consumption on the Mechanisms of Insulin Resistance in Nonobese and Obese Models of Type 2 Diabetes. J Diabetes Res. 2019;2019:9582714.
174. Tobacman JK. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments. Environ Health Perspect. 2001 Oct;109(10):983–94.
175. Weiner ML. Food additive carrageenan: Part II: A critical review of carrageenan in vivo safety studies. Crit Rev Toxicol. 2014 Mar;44(3):244–69.
176. Gerasimidis K, Bryden K, Chen X, Papachristou E, Verney A, Roig M, et al. The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity. Eur J Nutr. 2020 Oct;59(7):3213–30.
177. Ritz E, Hahn K, Ketteler M, Kuhlmann MK, Mann J. Phosphate additives in food-a health risk. Dtsch Arztebl Int. 2012 Jan 27;109(4):49–55.
178. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Bioavailable dietary phosphate, a mediator of cardiovascular disease, may be decreased with plant-based diets, phosphate binders, niacin, and avoidance of phosphate additives. Nutrition. 2014 Jul 1;30(7):739–47.
179. Itkonen ST, Karp HJ, Kemi VE, Kokkonen EM, Saarnio EM, Pekkinen MH, et al. Associations among total and food additive phosphorus intake and carotid intima-media thickness--a cross-sectional study in a middle-aged population in Southern Finland. Nutr J. 2013 Jul 10;12:94.
180. Kemi VE, Rita HJ, Kärkkäinen MUM, Viljakainen HT, Laaksonen MM, Outila TA, et al. Habitual high phosphorus intakes and foods with phosphate additives negatively affect serum parathyroid hormone concentration: a cross-sectional study on healthy premenopausal women. Public Health Nutr. 2009 Oct;12(10):1885–92.
181. Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C. An acute intake of phosphate increases parathyroid hormone secretion and inhibits bone formation in young women. J Bone Miner Res. 1996 Dec;11(12):1905–12.
182. Kemi VE, Kärkkäinen MUM, Lamberg-Allardt CJE. High phosphorus intakes acutely and negatively affect Ca and bone metabolism in a dose-dependent manner in healthy young females. Br J Nutr. 2006 Sep;96(3):545–52.
183. Holder MK, Chassaing B. Impact of food additives on the gut-brain axis. Physiol Behav. 2018 Aug 1;192:173–6.
184. Roca-Saavedra P, Mendez-Vilabrille V, Miranda JM, Nebot C, Cardelle-Cobas A, Franco CM, et al. Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota-a review. J Physiol Biochem. 2018 Feb;74(1):69–83.
185. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. Nature. 2015 Mar 5;519(0028-0836 (Linking)):92–6.
186. Swidsinski A, Ung V, Sydora BC, Loening-Baucke V, Doerffel Y, Verstraelen H, et al. Bacterial overgrowth and inflammation of small intestine after carboxymethylcellulose ingestion in genetically susceptible mice. Inflamm Bowel Dis. 2009 Mar;15(3):359–64.

187. Chassaing B, Van de Wiele T, De BJ, Marzorati M, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. Gut. 2017 Aug;66(0017-5749 (Linking)):1414–27.
188. Viennois E, Chassaing B. First victim, later aggressor: How the intestinal microbiota drives the pro-inflammatory effects of dietary emulsifiers? Gut Microbes. 2018 Feb 13;1–4.
189. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. Front Pediatr. 2017;5:96.
190. Viennois E, Merlin D, Gewirtz AT, Chassaing B. Dietary Emulsifier-Induced Low-Grade Inflammation Promotes Colon Carcinogenesis. Cancer Res. 2017 Jan 1;77(0008-5472 (Linking)):27–40.
191. Bunyan J, Murrell EA, Shah PP. The induction of obesity in rodents by means of monosodium glutamate. Br J Nutr. 1976 Jan;35(1):25–39.
192. Hermanussen M, García AP, Sunder M, Voigt M, Salazar V, Tresguerres J a. F. Obesity, voracity, and short stature: the impact of glutamate on the regulation of appetite. Eur J Clin Nutr. 2006 Jan;60(1):25–31.
193. He K, Zhao L, Daviglus ML, Dyer AR, Van Horn L, Garside D, et al. Association of monosodium glutamate intake with overweight in Chinese adults: the INTERMAP Study. Obesity (Silver Spring). 2008 Aug;16(8):1875–80.
194. Shannon M, Green B, Willars G, Wilson J, Matthews N, Lamb J, et al. The endocrine disrupting potential of monosodium glutamate (MSG) on secretion of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) gut hormone and GLP-1 receptor interaction. Toxicol Lett. 2017 Jan 4;265:97–105.
195. Ataseven N, Yuzbasioglu D, Keskin AC, Unal F. Genotoxicity of monosodium glutamate. Food ChemToxicol. 2016 May;91(0278-6915 (Linking)):8–18.
196. Sharma A. Monosodium glutamate-induced oxidative kidney damage and possible mechanisms: a mini-review. J Biomed Sci. 2015 Oct 22;22:93.
197. Chakraborty SP. Patho-physiological and Toxicological Aspects of Monosodium Glutamate. Toxicol Mech Methods. 2018 Oct 1;1–35.
198. Delibashvili D, Dumbadze Z, Krynytska I, Marushchak M, Habor H, Holovatiuk L. THE INFLUENCE OF MONOSODIUM GLUTAMATE ADMINISTRATION ON GENERATION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES AND APOPTOSIS OF BLOOD LEUKOCYTES IN RATS. Georgian Med News. 2018 Oct;(283):144–8.
199. Quines CB, Rosa SG, Da Rocha JT, Gai BM, Bortolatto CF, Duarte MMMF, et al. Monosodium glutamate, a food additive, induces depressive-like and anxiogenic-like behaviors in young rats. Life Sci. 2014 Jun 27;107(1–2):27–31.
200. Bandyopadhyay A, Ghoshal S, Mukherjee A. Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin. Drug Chem Toxicol. 2008;31(4):447–57.
201. Landrigan PJ, Straif K. Aspartame and cancer - new evidence for causation. Environ Health. 2021 Apr 12;20(1):42.
202. Pandurangan M, Enkhtaivan G, Kim DH. Cytotoxic effects of aspartame on human cervical carcinoma cells. Toxicol Res (Camb). 2015 Sep 29;5(1):45–52.
203. Pandurangan M, Enkhtaivan G, Mistry B, Chandrasekaran M, Noorzai R, Kim DH. Investigation of role of aspartame on apoptosis process in HeLa cells. Saudi Journal of Biological Sciences. 2016 Jul 1;23(4):503–6.
204. Soffritti M, Belpoggi F, Esposti DD, Lambertini L. Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. European Journal of Oncology. 2005;10:107–16.

205. Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L, Tibaldi E, Rigano A. First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. Environ Health Perspect. 2006 Mar;114(3):379–85.
206. Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti DD, Lauriola M. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. Environ Health Perspect. 2007 Sep;115(9):1293–7.
207. Soffritti M, Tibaldi E, Manservisi F, Lauriola M, Bua L, Manservigi M, et al. Sucralose administered in feed, beginning prenatally through lifespan, induces hematopoietic neoplasias in male swiss mice. Int J Occup Environ Health. 2016 Jan;22(1):7–17.
208. Tibaldi E, Gnudi F, Panzacchi S, Mandrioli D, Vornoli A, Manservigi M, et al. Identification of aspartame-induced haematopoietic and lymphoid tumours in rats after lifetime treatment. Acta Histochem. 2020 Jul;122(5):151548.
209. Yılmaz S, Uçar A. A review of the genotoxic and carcinogenic effects of aspartame: does it safe or not? Cytotechnology. 2014 Dec;66(6):875–81.
210. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. CMAJ. 2017 Jul 17;189(0820-3946 (Linking)):E929–39.
211. Toews I, Lohner S, Küllenberg de Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. BMJ. 2019 Jan 2;k4718.
212. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature. 2014 Oct 9;514(7521):181–6.
213. Palmnäs MSA, Cowan TE, Bomhof MR, Su J, Reimer RA, Vogel HJ, et al. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. PLoS ONE. 2014;9(10):e109841.
214. Rodriguez-Palacios A, Harding A, Menghini P, Himmelman C, Retuerto M, Nickerson KP, et al. The Artificial Sweetener Splenda Promotes Gut Proteobacteria, Dysbiosis, and Myeloperoxidase Reactivity in Crohn's Disease–Like Ileitis. Inflammatory Bowel Diseases. 2018 Apr 23;24(5):1005–20.
215. Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. J Toxicol Environ Health Part A. 2008;71(21):1415–29.
216. Zhang Y-B, Jiang Y-W, Chen J-X, Xia P-F, Pan A. Association of Consumption of Sugar-Sweetened Beverages or Artificially Sweetened Beverages with Mortality: A Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Adv Nutr [Internet]. [cited 2020 Sep 23]; Available from: https://academic.oup.com/advances/advance-article/doi/10.1093/advances/nmaa110/5909627
217. Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drink intake and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract. 2017 Feb;71(2).
218. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. Bmj. 2015;351:h3576.
219. Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and

type 2 diabetes: systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. British Journal of Nutrition. 2014 Sep;112(05):725–34.
220. Ruanpeng D, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harindhanavudhi T. Sugar and artificially sweetened beverages linked to obesity: a systematic review and meta-analysis. QJM. 2017 Aug 1;110(8):513–20.
221. Kim Y, Je Y. Prospective association of sugar-sweetened and artificially sweetened beverage intake with risk of hypertension. Arch Cardiovasc Dis. 2016 Apr;109(4):242–53.
222. Bassett JK, Milne RL, English DR, Giles GG, Hodge AM. Consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and risk of cancers not related to obesity. International Journal of Cancer. 2020;146(12):3329–34.
223. Lim U, Subar AF, Mouw T, Hartge P, Morton LM, Stolzenberg-Solomon R, et al. Consumption of aspartame-containing beverages and incidence of hematopoietic and brain malignancies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Sep;15(9):1654–9.
224. Schernhammer ES, Bertrand KA, Birmann BM, Sampson L, Willett WC, Feskanich D. Consumption of artificial sweetener– and sugar-containing soda and risk of lymphoma and leukemia in men and women. The American Journal of Clinical Nutrition. 2012 Dec 1;96(6):1419–28.
225. Open Food Facts. Liste des additifs - France [Internet]. Open Food Facts. 2019 [cited 2019 May 16]. Available from: https://fr.openfoodfacts.org/additifs
226. Roehrs M, Conte L, da Silva DT, Duarte T, Maurer LH, de Carvalho JAM, et al. Annatto carotenoids attenuate oxidative stress and inflammatory response after high-calorie meal in healthy subjects. Food Res Int. 2017 Oct;100(Pt 1):771–9.
227. Scientific Opinion on the re-evaluation of ascorbic acid (E 300), sodium ascorbate (E 301) and calcium ascorbate (E 302) as food additives. EFSA Journal. 2015;13(5):4087.
228. Miyazaki T, Shirakami Y, Kubota M, Ideta T, Kochi T, Sakai H, et al. Sodium alginate prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis and liver carcinogenesis in obese and diabetic mice. Oncotarget. 2016 Feb 8;7(9):10448–58.
229. Shimotoyodome A, Suzuki J, Kameo Y, Hase T. Dietary supplementation with hydroxypropyl-distarch phosphate from waxy maize starch increases resting energy expenditure by lowering the postprandial glucose-dependent insulinotropic polypeptide response in human subjects. Br J Nutr. 2011 Jul 14;106(1):96–104.
230. Stewart M, Zimmer J. A High Fiber Cookie Made with Resistant Starch Type 4 Reduces Post-Prandial Glucose and Insulin Responses in Healthy Adults. Nutrients. 2017 Mar 5;9(3):237.
231. Machha A, Schechter AN. Dietary nitrite and nitrate: a review of potential mechanisms of cardiovascular benefits. Eur J Nutr. 2011 Aug;50(5):293–303.
232. Ahluwalia A, Gladwin M, Coleman GD, Hord N, Howard G, Kim-Shapiro DB, et al. Dietary Nitrate and the Epidemiology of Cardiovascular Disease: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. J Am Heart Assoc [Internet]. 2016 Jul 6 [cited 2018 Dec 10];5(7). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015377/
233. Habermeyer M, Roth A, Guth S, Diel P, Engel K-H, Epe B, et al. Nitrate and nitrite in the diet: how to assess their benefit and risk for human health. Mol Nutr Food Res. 2015 Jan;59(1):106–28.
234. IARC. Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins [Internet]. 2010 [cited 2021 Mar 10]. Available from: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Ingested-Nitrate-And-Nitrite-And-Cyanobacterial-Peptide-Toxins-2010

235. WCRF/AICR. Systematic Literature Review - Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Colorectal Cancer. Washington, DC: AICR; 2017.
236. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenesis Risks to Humans Some N-nitroso Compounds. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1998;17.
237. Duncan C, Dougall H, Johnston P, Green S, Brogan R, Leifert C, et al. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. Nat Med. 1995 Jun;1(6):546–51.
238. Santarelli RL, Vendeuvre J-L, Naud N, Taché S, Guéraud F, Viau M, et al. Meat processing and colon carcinogenesis: cooked, nitrite-treated, and oxidized high-heme cured meat promotes mucin-depleted foci in rats. Cancer Prev Res (Phila). 2010 Jul;3(7):852–64.
239. Crowe W, Elliott CT, Green BD. A Review of the In Vivo Evidence Investigating the Role of Nitrite Exposure from Processed Meat Consumption in the Development of Colorectal Cancer. Nutrients. 2019 Nov;11(11):2673.
240. Inoue-Choi M, Ward MH, Cerhan JR, Weyer PJ, Anderson KE, Robien K. Interaction of nitrate and folate on the risk of breast cancer among postmenopausal women. Nutr Cancer. 2012;64(5):685–94.
241. Tang Y, Jiang H, Bryan NS. Nitrite and nitrate: cardiovascular risk-benefit and metabolic effect. Curr Opin Lipidol. 2011 Feb;22(1):11–5.
242. Bartsch H, Frank N. Blocking the endogenous formation of N-nitroso compounds and related carcinogens. IARC Sci Publ. 1996;(139):189–201.
243. Tucker RM, Tan S-Y. Do non-nutritive sweeteners influence acute glucose homeostasis in humans? A systematic review. Physiol Behav. 2017 Dec 1;182:17–26.
244. Pepino MY. METABOLIC EFFECTS OF NON-NUTRITIVE SWEETENERS. Physiol Behav. 2015 Dec 1;152(0 0):450–5.
245. Swithers SE. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. Trends Endocrinol Metab. 2013 Sep;24(9):431–41.
246. NCI. Artificial Sweeteners and Cancer [Internet]. National Cancer Institute. 2005 [cited 2021 Apr 21]. Available from: https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/diet/artificial-sweeteners-fact-sheet
247. WCRF. Myths and controversies about what causes cancer [Internet]. World Cancer Research Fund. 2017 [cited 2021 Apr 21]. Available from: https://www.wcrf-uk.org/uk/preventing-cancer/cancer-risk-factors/myths-and-controversies-about-what-causes-cancer
248. Anses. Evaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses [Internet]. Maisons-Alfort: Anses; 2015 Jan [cited 2021 Feb 12] p. 126. (Avide de l'Anses). Available from: https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0161Ra.pdf
249. Maghiari AL, Coricovac D, Pinzaru IA, Macaşoi IG, Marcovici I, Simu S, et al. High Concentrations of Aspartame Induce Pro-Angiogenic Effects in Ovo and Cytotoxic Effects in HT-29 Human Colorectal Carcinoma Cells. Nutrients. 2020 Dec;12(12):3600.
250. Çadirci K, Özdemir Tozlu Ö, Türkez H, Mardinoğlu A. The in vitro cytotoxic, genotoxic, and oxidative damage potentials of the oral artificial sweetener aspartame on cultured human blood cells. Turk J Med Sci. 2020 Apr 9;50(2):448–54.
251. Alleva R, Borghi B, Santarelli L, Strafella E, Carbonari D, Bracci M, et al. In vitro effect of aspartame in angiogenesis induction. Toxicology in Vitro. 2011 Feb 1;25(1):286–93.
252. Gift Jeffrey S., Caldwell Jane C., Jinot Jennifer, Evans Marina V., Cote Ila, Vandenberg John J. Scientific Considerations for Evaluating Cancer Bioassays Conducted by the Ramazzini Institute. Environmental Health Perspectives. 2013 Jan 1;121(11–12):1253–63.

253. Updated opinion on a request from the European Commission related to the 2nd ERF carcinogenicity study on aspartame, taking into consideration study data submitted by the Ramazzini Foundation in February 2009. EFSA Journal. 2009;7(4):1015.
254. Caldwell JC, Jinot J, DeVoney D, Gift JS. Evaluation of evidence for infection as a mode of action for induction of rat lymphoma. Environ Mol Mutagen. 2008 Mar;49(2):155–64.
255. WCRF/AICR. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. Recommendations and public health and policy implications. 2018; Available from: https://www.wcrf.org/diet-and-cancer/
256. McCullough ML, Teras LR, Shah R, Diver WR, Gaudet MM, Gapstur SM. Artificially and sugar-sweetened carbonated beverage consumption is not associated with risk of lymphoid neoplasms in older men and women. J Nutr. 2014 Dec;144(12):2041–9.
257. Llaha F, Gil-Lespinard M, Unal P, de Villasante I, Castañeda J, Zamora-Ros R. Consumption of Sweet Beverages and Cancer Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Nutrients. 2021 Feb;13(2):516.
258. Hodge AM, Bassett JK, Milne RL, English DR, Giles GG. Consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and risk of obesity-related cancers. Public Health Nutrition. 2018 Feb 21;1–9.
259. R. Bunin G, Kushi LH, Gallagher PR, Rorke-Adams LB, McBride ML, Cnaan A. Maternal Diet During Pregnancy and its Association with Medulloblastoma in Children: A Children's Oncology Group Study (United States). Cancer Causes Control. 2005 Sep 1;16(7):877–91.
260. Gallus S, Scotti L, Negri E, Talamini R, Franceschi S, Montella M, et al. Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case–control studies. Annals of Oncology. 2007 Jan 1;18(1):40–4.
261. Bosetti C, Gallus S, Talamini R, Montella M, Franceschi S, Negri E, et al. Artificial Sweeteners and the Risk of Gastric, Pancreatic, and Endometrial Cancers in Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Aug 1;18(8):2235–8.
262. Chan JM, Wang F, Holly EA. Sweets, sweetened beverages, and risk of pancreatic cancer in a large population-based case–control study. Cancer Causes Control. 2009 Aug 1;20(6):835–46.
263. Andreatta MM, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR, Navarro A. Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina. Preventive Medicine. 2008 Jul 1;47(1):136–9.
264. Singh N, Singh Lubana S, Arora S, Sachmechi I. A Study of Artificial Sweeteners and Thyroid Cancer Risk. J Clin Med Res. 2020 Aug;12(8):492–8.
265. Toews I, Lohner S, Gaudry DK de, Sommer H, Meerpohl JJ. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. BMJ. 2019 Jan 2;364:k4718.
266. MECNUT: Impact of dietary exposure to emulsifiers on the intestinal mucosa - implications for inflammatory bowel disease and metabolic syndrome [Internet]. [cited 2021 Jun 3]. Available from: https://gtr.ukri.org/projects?ref=MR%2FP023606%2F1#/tabOverview
267. Partridge D, Lloyd KA, Rhodes JM, Walker AW, Johnstone AM, Campbell BJ. Food additives: Assessing the impact of exposure to permitted emulsifiers on bowel and metabolic health - introducing the FADiets study. Nutr Bull. 2019 Dec;44(4):329–49.
268. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the

community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. Lancet. 2007 Nov 3;370(9598):1560–7.
269. Lau K, McLean WG, Williams DP, Howard CV. Synergistic interactions between commonly used food additives in a developmental neurotoxicity test. Toxicol Sci. 2006 Mar;90(1):178–87.
270. Başak K, Başak P, Doğuç D, Aylak F, Oğuztüzün S, Bozer B, et al. Does maternal exposure to artificial food coloring additives increase oxidative stress in the skin of rats? Hum Exp Toxicol. 2017 Oct 1;36(10):1023–30.
271. Cao X, DeLoid GM, Bitounis D, De La Torre-Roche R, White JC, Zhang Z, et al. Co-exposure to the food additives SiO2 (E551) or TiO2 (E171) and the pesticide boscalid increases cytotoxicity and bioavailability of the pesticide in a tri-culture small intestinal epithelium model: Potential health implications. Environ Sci Nano. 2019 Sep 1;6(9):2786–800.
272. Cao X, Khare S, DeLoid GM, Gokulan K, Demokritou P. Co-exposure to boscalid and TiO2 (E171) or SiO2 (E551) downregulates cell junction gene expression in small intestinal epithelium cellular model and increases pesticide translocation. NanoImpact. 2021 Apr 1;22:100306.
273. Évaluation des risques cumulés des pesticides : FAQ | Autorité européenne de sécurité des aliments [Internet]. [cited 2021 Jul 13]. Available from: https://www.efsa.europa.eu/fr/news/cumulative-risk-assessment-pesticides-faq
274. Román S, Sánchez-Siles LM, Siegrist M. The importance of food naturalness for consumers: Results of a systematic review. Trends in Food Science & Technology. 2017 Sep 1;67:44–57.
275. Evans G, de Challemaison B, Cox DN. Consumers' ratings of the natural and unnatural qualities of foods. Appetite. 2010 Jun 1;54(3):557–63.
276. EUFIC. EUFIC Forum n° 7 - Understanding perceptions of processed food among UK consumers. A qualitative consumer study by EUFIC [Internet]. 2016. Available from: https://www.eufic.org/fr/collaboration/article/eufic-forum-n-7-understanding-perceptions-of-processed-food-among-uk-consum
277. Siegrist M, Sütterlin B. Importance of perceived naturalness for acceptance of food additives and cultured meat. Appetite. 2017 Jun 1;113:320–6.
278. Bearth A, Hartmann C. Consumers' Perception and Acceptance of Food Additives. In: Reference Module in Food Science [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2018 Oct 31]. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978008100596521250X
279. Tiozzo B, Mari S, Ruzza M, Crovato S, Ravarotto L. Consumers' perceptions of food risks: A snapshot of the Italian Triveneto area. Appetite. 2017 Apr 1;111:105–15.
280. TNS Opinion & Social. Special Eurobarometer 354 "Food-Related Risks". 2010 Nov [cited 2018 Oct 31]; Available from: http://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/archives/ebs/ebs_354_en.pdf
281. Prud'Homme L, Crouzet M. Rapport fait au nom de la Commision d'enquête sur l'alimentation industrielle: qualité nutritionnelle, rôle dans l'émergence de pathologies chroniques, impact social et environnemental de sa provenance. 2018.
282. Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du règlement, par la commission des affaires économiques, en conclusion des travaux d'une mission d'information sur les sels nitrités dans l'industrie agroalimentaire (M. Richard Ramos, Mme Barbara Bessot Ballot et Mme Michèle Crouzet) [Internet]. Assemblée nationale. [cited 2021 Jun 8]. Available from: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion-eco/l15b3731_rapport-information

283. Diet Pepsi is bringing aspartame back, again [Internet]. Food Dive. [cited 2021 Jun 4]. Available from: https://www.fooddive.com/news/diet-pepsi-is-bringing-aspartame-back-again/517618/
284. Coca-Cola has no plans to dump aspartame [Internet]. [cited 2021 Jun 4]. Available from: https://www.foodbusinessnews.net/articles/6025-coca-cola-has-no-plans-to-dump-aspartame
285. Aspartame, produits U sans Aspartame | magasins-u.com [Internet]. [cited 2021 Jun 4]. Available from: https://www.magasins-u.com/prod-produits-u-sans-aspartame
286. Arrêté du 17 avril 2019 portant suspension de la mise sur le marché des denrées contenant l'additif E 171 (dioxyde de titane - TiO2).
287. La production française de M&M's se fera sans dioxyde de titane [Internet]. [cited 2021 Jun 4]. Available from: https://www.linfodurable.fr/sante/la-production-francaise-de-mms-se-fera-sans-dioxyde-de-titane-8490
288. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, et al. The Nutrinet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. BMC Public Health. 2010 May 11;10:242.
289. le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, Monteiro P, Valeix P, Rolland M, et al. Validation du Manuel-photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. Cah Nutr Diet. 1996 Jun 1;31:158–64.
290. Unité de recherche en épidémiologie nutritionnelle (Bobigny)., Caillot L, Castetbon K. Table de composition des aliments, Etude NutriNet-Santé. [Food composition table, NutriNet-Santé study] (in French). Paris: Les éditions INSERM/Economica; 2013. 294 p.
291. Touvier M, Kesse-Guyot E, Méjean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. British Journal of Nutrition. 2011 Apr;105(7):1055–64.
292. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. British Journal of Nutrition. 2015 Mar;113(6):953–62.
293. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, et al. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. J Acad Nutr Diet. 2016 Mar;116(3):427-438.e5.
294. Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. IntJObesRelat Metab Disord. 2000 Sep;24(0307-0565 (Print)):1119–30.
295. Black AE. The sensitivity and specificity of the Goldberg cut-off for EI:BMR for identifying diet reports of poor validity. European Journal of Clinical Nutrition. 2000 May;54(5):395–404.
296. 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 Dec;45(12):569–81.
297. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. HumNutr Clin Nutr. 1985;39 Suppl 1(0263-8290 (Print)):5–41.
298. Julia C, Kesse-Guyot E, Touvier M, Mejean C, Fezeu L, Hercberg S. Application of the British Food Standards Agency nutrient profiling system in a French food composition database. Br J Nutr. 2014 Nov 28;112(1475-2662 (Electronic)):1699–705.

299. Egnell M, Hercberg S, Julia C. Development and validation of the Nutri-Score A colour-coded summary front-of-pack nutrition label. eFOOD Lab_International [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 4]; Available from: https://www.blmedien.de/blmedien/Verlagsprogramm/Fachzeitschriften/eFOOD-Lab-International/
300. Vergnaud AC, Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, et al. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Sante study. Int J Public Health. 2011 May 3;(1661-8564 (Electronic)).
301. Craig CL, Marshall AL, SjÖstrÖm M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country Reliability and Validity. Med Sci Sports Exerc. 2003 Aug 1;35(8):1381–95.
302. Lassale C, Peneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Hercberg S, et al. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Sante study. J Med Internet Res. 2013;15(1438-8871 (Electronic)):e152.
303. Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. Eur J Epidemiol. 2010 May;25(1573-7284 (Electronic)):287–96.
304. Pietrobelli A, Rubiano F, St-Onge M-P, Heymsfield SB. New bioimpedance analysis system: improved phenotyping with whole-body analysis. European Journal of Clinical Nutrition. 2004 Nov;58(11):1479–84.
305. Rubiano F, Nuñez C, Gallagher D, Heymsfield SB. Comparison of leg-to-leg bioimpedance (BIA) system with dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in an eldery cohort. :1.
306. Austin MA, Heymsfield SB, Nieman DC. Body composition measurement in females with leg-to-leg bioelectrical impedance analysis compared to dexa. :1.
307. INSEE. French National Census Data. Inst Natl Stat Etudes Econ. 2016;
308. Food additives [Internet]. European Food Safety Authority. [cited 2021 Jan 5]. Available from: https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-additives
309. Trevor Hastie, Robert Tibshirani, Jerome Friedman. Elements of Statistical Learning: data mining, inference, and prediction. 2nd Edition. [Internet]. 2009 [cited 2021 Apr 6]. Available from: https://web.stanford.edu/~hastie/ElemStatLearn/
310. Chavent M, Kuentz-Simonet V, Liquet B, Saracco J. ClustOfVar: An R Package for the Clustering of Variables. Journal of Statistical Software. 2012 Sep 22;50(1):1–16.
311. Chavent M, Vanessa K, Saracco J. Orthogonal rotation in PCAMIX. Adv Data Anal Classif. 2012 Jul;6(2):131–46.
312. Paatero P, Tapper U. Positive matrix factorization: A non-negative factor model with optimal utilization of error estimates of data values. Environmetrics. 1994;5(2):111–26.
313. Lee DD, Seung HS. Learning the parts of objects by non-negative matrix factorization. Nature. 1999 Oct;401(6755):788–91.
314. Zetlaoui M, Feinberg M, Verger P, Clémençon S. Extraction of Food Consumption Systems by Nonnegative Matrix Factorization (NMF) for the Assessment of Food Choices. Biometrics. 2011;67(4):1647–58.
315. Hoyer PO. Non-negative matrix factorization with sparseness constraints. arXiv:cs/0408058 [Internet]. 2004 Aug 25 [cited 2020 Oct 22]; Available from: http://arxiv.org/abs/cs/0408058
316. Brunet J-P, Tamayo P, Golub TR, Mesirov JP. Metagenes and molecular pattern discovery using matrix factorization. PNAS. 2004 Mar 23;101(12):4164–9.

317. van Borkulo CD, Borsboom D, Epskamp S, Blanken TF, Boschloo L, Schoevers RA, et al. A new method for constructing networks from binary data. Sci Rep. 2014 Aug 1;4:5918.
318. Chen J, Chen Z. Extended Bayesian information criteria for model selection with large model spaces. Biometrika. 2008 Sep 1;95(3):759–71.
319. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. BMJ. 2009 Jun 29;338:b2393.
320. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological). 1972;34(2):187–220.
321. Kom EL, Graubard BI, Midthune D. Time-to-Event Analysis of Longitudinal Follow-up of a Survey: Choice of the Time-scale. Am J Epidemiol. 1997 Jan 1;145(1):72–80.
322. Thiébaut ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. Stat Med. 2004 Dec 30;23(24):3803–20.
323. Lamarca R, Alonso J, Gómez G, Muñoz A. Left-truncated data with age as time scale: an alternative for survival analysis in the elderly population. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1998 Sep;53(5):M337-343.
324. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. Stat Med. 2010 Apr 30;29(9):1037–57.
325. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. J Am Stat Assoc. 1999;94(446):496–509.
326. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. Stat Med. 2017 Nov 30;36(27):4391–400.
327. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Domenico AD, Dusemund B, Frutos MJ, et al. Re-evaluation of oxidised starch (E 1404), monostarch phosphate (E 1410), distarch phosphate (E 1412), phosphated distarch phosphate (E 1413), acetylated distarch phosphate (E 1414), acetylated starch (E 1420), acetylated distarch adipate (E 1422), hydroxypropyl starch (E 1440), hydroxypropyl distarch phosphate (E 1442), starch sodium octenyl succinate (E 1450), acetylated oxidised starch (E 1451) and starch aluminium octenyl succinate (E 1452) as food additives. EFSA Journal. 2017;15(10):e04911.
328. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Domenico AD, Frutos MJ, Galtier P, et al. Re-evaluation of lecithins (E 322) as a food additive. EFSA Journal. 2017;15(4):e04742.
329. Knekt P, Järvinen R, Dich J, Hakulinen T. Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study. Int J Cancer. 1999 Mar 15;80(6):852–6.
330. Larsson K, Darnerud PO, Ilbäck N-G, Merino L. Estimated dietary intake of nitrite and nitrate in Swedish children. Food Additives & Contaminants: Part A. 2011 May 1;28(5):659–66.
331. Soubra L, Sarkis D, Hilan C, Verger P. Dietary exposure of children and teenagers to benzoates, sulphites, butylhydroxyanisol (BHA) and butylhydroxytoluen (BHT) in Beirut (Lebanon). Regul Toxicol Pharmacol. 2007 Feb;47(1):68–77.
332. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. Circulation. 2016 Jan 12;133(2):187–225.
333. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. BMJ. 2012 Jan 15;346(jan15 3):e7492–e7492.
334. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2013 Oct;98(4):1084–102.

335. Dong J-Y, Qin L-Q. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of breast cancer: meta-analysis of prospective cohort studies. Breast Cancer Research and Treatment. 2011 Apr;126(2):287–94.
336. Schlesinger S, Chan DSM, Vingeliene S, Vieira AR, Abar L, Polemiti E, et al. Carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and breast cancer risk: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. Nutr Rev. 2017 Jun 1;75(6):420–41.
337. Laguna JC, Alegret M, Roglans N. Simple Sugar Intake and Hepatocellular Carcinoma: Epidemiological and Mechanistic Insight. Nutrients. 2014 Dec 22;6(12):5933–54.
338. Choi Y, Giovannucci E, Lee JE. Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. British Journal of Nutrition. 2012 Dec;108(11):1934–47.
339. Nardin T, Barnaba C, Abballe F, Trenti G, Malacarne M, Larcher R. Fast analysis of quaternary ammonium pesticides in food and beverages using cation-exchange chromatography coupled with isotope-dilution high-resolution mass spectrometry. Journal of Separation Science. 2017;40(20):3928–37.
340. Albero B, Sánchez-Brunete C, Tadeo JL. Determination of Organophosphorus Pesticides in Fruit Juices by Matrix Solid-Phase Dispersion and Gas Chromatography. J Agric Food Chem. 2003 Nov 1;51(24):6915–21.
341. Norat T, Chan D, Lau R, Aune D, Vieira R. WCRF/AICR systematic literature review continuous Update Project Report. The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Pancreatic Cancer. Imperial College London. 2010;
342. Boyle P, Koechlin A, Autier P. Sweetened carbonated beverage consumption and cancer risk: meta-analysis and review. Eur J Cancer Prev. 2014 Sep;23(5):481–90.
343. Genkinger JM, Li R, Spiegelman D, Anderson KE, Albanes D, Bergkvist L, et al. Coffee, Tea, and Sugar-Sweetened Carbonated Soft Drink Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Pooled Analysis of 14 Cohort Studies. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2012 Feb 1;21(2):305–18.
344. Navarrete-Muñoz EM, Wark PA, Romaguera D, Bhoo-Pathy N, Michaud D, Molina-Montes E, et al. Sweet-beverage consumption and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Am J Clin Nutr. 2016 Sep;104(3):760–8.
345. Makarem N, Bandera EV, Lin Y, Jacques P, Hayes RB, Parekh N. Consumption of Sugars, Sugary Foods and Sugary Beverages in Relation to Adiposity-Related Cancer Risk in the Framingham Offspring Cohort (1991-2013). Cancer Prev Res (Phila). 2018 Apr 19;
346. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Preterre AL, Iqbal K, et al. Food groups and risk of colorectal cancer. International Journal of Cancer. 2018 May 1;142(9):1748–58.
347. Zamora-Ros R, Béraud V, Franceschi S, Cayssials V, Tsilidis KK, Boutron-Ruault M-C, et al. Consumption of fruits, vegetables and fruit juices and differentiated thyroid carcinoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study: Fruits, vegetables, and fruit juices and thyroid cancer in EPIC. International Journal of Cancer. 2018 Feb 1;142(3):449–59.
348. Wu S, Cho E, Feskanich D, Li W-Q, Sun Q, Han J, et al. Citrus consumption and risk of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. Carcinogenesis. 2015 Oct;36(10):1162–8.
349. Munsell CR, Harris JL, Sarda V, Schwartz MB. Parents' beliefs about the healthfulness of sugary drink options: opportunities to address misperceptions. Public Health Nutr. 2016 Jan;19(1):46–54.

350. Walker RW, Dumke KA, Goran MI. Fructose content in popular beverages made with and without high-fructose corn syrup. Nutrition. 2014 Aug;30(7–8):928–35.
351. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. Diabetes Care. 2008 Dec;31(12):2281–3.
352. DiMeglio DP, Mattes RD. Liquid versus solid carbohydrate: effects on food intake and body weight. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000 Jun;24(6):794–800.
353. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective . Continuous Update Project Expert Report 2018. Available at dietandcancerreport.org.
354. Ma J, McKeown NM, Hwang S-J, Hoffmann U, Jacques PF, Fox CS. Sugar-Sweetened Beverage Consumption is Associated With Change of Visceral Adipose Tissue Over 6 Years of Follow-Up. Circulation. 2016 Jan 26;133(4):370–7.
355. Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. Am J Clin Nutr. 2012 Feb 1;95(2):283–9.
356. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. J Clin Invest. 2009 May 1;119(5):1322–34.
357. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, Reynolds JV. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. Proceedings of the Nutrition Society. 2012 Feb;71(01):181–9.
358. Augustin LSA, Kendall CWC, Jenkins DJA, Willett WC, Astrup A, Barclay AW, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015 Sep;25(9):795–815.
359. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. International Journal of Cancer. 2007 Aug 15;121(4):856–62.
360. Lajous M, Boutron-Ruault M-C, Fabre A, Clavel-Chapelon F, Romieu I. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women–. The American journal of clinical nutrition. 2008;87(5):1384–1391.
361. Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. The American journal of clinical nutrition. 2002;75(3):492–498.
362. Wang J, Lee I-M, Tworoger SS, Buring JE, Ridker PM, Rosner B, et al. Plasma C - reactive Protein and Risk of Breast Cancer in two Prospective Studies and a Meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015 Aug;24(8):1199–206.
363. Choi Y, Giovannucci E, Lee JE. Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. British Journal of Nutrition. 2012 Dec;108(11):1934–47.
364. Fedirko V, Bostick RM, Flanders WD, Long Q, Shaukat A, Rutherford RE, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on markers of apoptosis in normal colon mucosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cancer PrevRes(Phila). 2009 Mar;2(1940-6215 (Electronic)):213–23.
365. HCSP. Pour une Politique nutritionnelle de santé publique en France. PNNS 2017-2021 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 Sep [cited 2018 Jun 20]. Available from: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=632

366. World Cancer Research Fund International. Building momentum: lessons on implementing a robust sugar sweetened beverage tax. Available at www.wcrf.org/buildingmomentum. 2018 [cited 2018 Jun 26]; Available from: https://www.wcrf.org/sites/default/files/PPA-Building-Momentum-Report.pdf
367. Colchero MA, Popkin BM, Rivera JA, Ng SW. Beverage purchases from stores in Mexico under the excise tax on sugar sweetened beverages: observational study. bmj. 2016;352:h6704.
368. Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Clinical Practice. 2016 Oct 1;70(10):791–805.
369. Huang C, Huang J, Tian Y, Yang X, Gu D. Sugar sweetened beverages consumption and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of prospective studies. Atherosclerosis. 2014 May;234(1):11–6.
370. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després J-P, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2010 Nov;33(11):2477–83.
371. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006 Dec;444(7121):860–7.
372. Pereira MA, Odegaard AO. Artificially sweetened beverages--do they influence cardiometabolic risk? Curr Atheroscler Rep. 2013 Dec;15(12):375.
373. Laviada-Molina H, Molina-Segui F, Pérez-Gaxiola G, Cuello-García C, Arjona-Villicaña R, Espinosa-Marrón A, et al. Effects of nonnutritive sweeteners on body weight and BMI in diverse clinical contexts: Systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews. 2020;21(7):e13020.
374. Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The Impact of Artificial Sweeteners on Body Weight Control and Glucose Homeostasis. Front Nutr [Internet]. 2021 Jan 7 [cited 2021 Feb 11];7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817779/
375. Soffritti M, Padovani M, Tibaldi E, Falcioni L, Manservisi F, Belpoggi F. The carcinogenic effects of aspartame: The urgent need for regulatory re-evaluation. American Journal of Industrial Medicine. 2014;57(4):383–97.
376. Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amnding Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliamant and of the Council by establishing a Union list of food additives [Internet]. OJ L, 2011R1129 Nov 21, 2013 p. 177. Available from: http://data.europa.eu/eli/reg/2011/1129/2013-11-21
377. Soffritti M, Belpoggi F, Manservigi M, Tibaldi E, Lauriola M, Falcioni L, et al. Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. American Journal of Industrial Medicine. 2010;53(12):1197–206.
378. Huybrechts I, Zouiouich S, Loobuyck A, Vandenbulcke Z, Vogtmann E, Pisanu S, et al. The Human Microbiome in Relation to Cancer Risk: A Systematic Review of Epidemiologic Studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020 Oct 1;29(10):1856–68.
379. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Domenico AD, Dusemund B, Frutos MJ, et al. Re-evaluation of potassium nitrite (E 249) and sodium nitrite (E 250) as food additives. EFSA Journal. 2017 Jun 1;15(6):e04786.
380. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Domenico AD, Dusemund B, Frutos MJ, et al. Re-evaluation of sodium nitrate (E 251) and potassium nitrate (E 252) as food additives. EFSA Journal. 2017 Jun 1;15(6):e04787.
381. Résultats du contrôle sanitaire de l'eau du robinet - data.gouv.fr [Internet]. [cited 2021 Feb 16]. Available from: /en/datasets/resultats-du-controle-sanitaire-de-leau-du-robinet/

382. Cross AJ, Pollock JRA, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. Cancer Res. 2003 May 15;63(10):2358–60.
383. Weyer PJ, Cerhan JR, Kross BC, Hallberg GR, Kantamneni J, Breuer G, et al. Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women: the Iowa Women's Health Study. Epidemiology. 2001 May;12(3):327–38.
384. Kilfoy BA, Zhang Y, Park Y, Holford TR, Schatzkin A, Hollenbeck A, et al. Dietary nitrate and nitrite and the risk of thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. Int J Cancer. 2011 Jul 1;129(1):160–72.
385. Jones Rena R., Weyer Peter J., DellaValle Curt T., Inoue-Choi Maki, Anderson Kristin E., Cantor Kenneth P., et al. Nitrate from Drinking Water and Diet and Bladder Cancer Among Postmenopausal Women in Iowa. Environmental Health Perspectives. 2016 Nov 1;124(11):1751–8.
386. Jones RR, Weyer PJ, DellaValle CT, Robien K, Cantor KP, Krasner S, et al. Ingested Nitrate, Disinfection By-products, and Kidney Cancer Risk in Older Women. Epidemiology. 2017 Sep;28(5):703–11.
387. Keszei AP, Goldbohm RA, Schouten LJ, Jakszyn P, van den Brandt PA. Dietary N-nitroso compounds, endogenous nitrosation, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. Am J Clin Nutr. 2013 Jan;97(1):135–46.
388. Lijinsky W. N-Nitroso compounds in the diet. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 1999 Jul 15;443(1–2):129–38.
389. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed Meat and Colorectal Cancer: A Review of Epidemiologic and Experimental Evidence. Nutrition and Cancer. 2008 Mar 17;60(2):131–44.
390. Leung T, Rajendran R, Singh S, Garva R, Krstic-Demonacos M, Demonacos C. Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) regulates the response to oxidative stress and migration of breast cancer cells. Breast Cancer Res. 2013 Nov 8;15(6):R107.
391. HCSP. Pour une Politique nutritionnelle de santé publique en France. PNNS 2017-2021 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 Sep [cited 2019 Feb 5]. Available from: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=632
392. Monteiro CA, Cannon G, Lawrence M, Costa Louzada ML da, Pereira Machado P. Ultra-processed foods,diet quality, and health using the NOVA classification system. Rome, FAO [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 4]; Available from: http://www.fao.org/3/ca5644en/ca5644en.pdf
393. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, et al. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Sante e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. JEpidemiolCommunity Health. 2015 Sep;69(1470-2738 (Electronic)):893–8.
394. Andreeva VA, Deschamps V, Salanave B, Castetbon K, Verdot C, Kesse-Guyot E, et al. Comparison of Dietary Intakes Between a Large Online Cohort Study (Etude NutriNet-Santé) and a Nationally Representative Cross-Sectional Study (Etude Nationale Nutrition Santé) in France: Addressing the Issue of Generalizability in E-Epidemiology. American Journal of Epidemiology. 2016 Nov 1;184(9):660–9.
395. Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Lim S, Ezzati M, Mozaffarian D, et al. Estimated Global, Regional, and National Disease Burdens Related to Sugar-Sweetened Beverage Consumption in 2010. Circulation. 2015 Aug 25;132(8):639–66.
396. Martyn D, Darch M, Roberts A, Lee HY, Yaqiong Tian T, Kaburagi N, et al. Low-/No-Calorie Sweeteners: A Review of Global Intakes. Nutrients. 2018 Mar 15;10(3).
397. Willett WC. Nutritional Epidemiology. Vol. 2nd. New York, NY: Oxford University Press; 1998.

398. Kesse-Guyot E, Assmann K, Andreeva V, Castetbon K, Mejean C, Touvier M, et al. Lessons Learned From Methodological Validation Research in E-Epidemiology. JMIRPublic Health Surveill. 2016 Oct 18;2(2369-2960 (Print)):e160.
399. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1965 May;58(5):295–300.
400. GT Risques associés à la consommation de nitrites et de nitrates - Rôle et missions | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cited 2021 Jun 8]. Available from: https://www.anses.fr/fr/content/gt-risques-associ%C3%A9s-%C3%A0-la-consommation-de-nitrites-et-de-nitrates-r%C3%B4le-et-missions
401. Brusick DJ. A critical review of the genetic toxicity of steviol and steviol glycosides. Food Chem Toxicol. 2008 Jul;46 Suppl 7:S83-91.
402. Brusick D, Grotz VL, Slesinski R, Kruger CL, Hayes AW. The absence of genotoxicity of sucralose. Food Chem Toxicol. 2010 Nov 1;48(11):3067–72.
403. Carakostas MC, Curry LL, Boileau AC, Brusick DJ. Overview: the history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. Food Chem Toxicol. 2008 Jul;46 Suppl 7:S1–10.
404. Butchko HH, Stargel WW. Aspartame: scientific evaluation in the postmarketing period. Regul Toxicol Pharmacol. 2001 Dec;34(3):221–33.
405. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, Benninger C, Blackburn GL, et al. Aspartame: review of safety. Regul Toxicol Pharmacol. 2002 Apr;35(2 Pt 2):S1-93.
406. Magnuson BA, Burdock GA, Doull J, Kroes RM, Marsh GM, Pariza MW, et al. Aspartame: a safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies. Crit Rev Toxicol. 2007;37(8):629–727.
407. Haighton L, Roberts A, Jonaitis T, Lynch B. Evaluation of aspartame cancer epidemiology studies based on quality appraisal criteria. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2019 Apr 1;103:352–62.
408. Grice HC, Goldsmith LA. Sucralose--an overview of the toxicity data. Food Chem Toxicol. 2000;38 Suppl 2:S1-6.
409. Grotz VL, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, Shamoon H, Trout JR, et al. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. J Am Diet Assoc. 2003 Dec;103(12):1607–12.
410. Grotz VL, Munro IC. An overview of the safety of sucralose. Regul Toxicol Pharmacol. 2009 Oct;55(1):1–5.
411. Mandrioli D, Kearns CE, Bero LA. Relationship between Research Outcomes and Risk of Bias, Study Sponsorship, and Author Financial Conflicts of Interest in Reviews of the Effects of Artificially Sweetened Beverages on Weight Outcomes: A Systematic Review of Reviews. PLOS ONE. 2016 Sep 8;11(9):e0162198.
412. Exposed: conflicts of interest among EFSA's experts on food additives | Corporate Europe Observatory [Internet]. [cited 2021 Jun 8]. Available from: https://corporateeurope.org/en/2011/06/exposed-conflicts-interest-among-efsas-experts-food-additives
413. Conflicts of interest scandals at EFSA: A non-exhaustive chronology of recent events | Corporate Europe Observatory [Internet]. [cited 2021 Jun 8]. Available from: https://corporateeurope.org/en/food-and-agriculture/efsa/chronology
414. Conflicts of interest among European Food Safety Authority experts sitting on the Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food (ANS) [Internet]. [cited 2021 Jun 8]. Available from: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-7-2011-006448_EN.html

415. Millstone EP, Dawson E. EFSA's toxicological assessment of aspartame: was it even-handedly trying to identify possible unreliable positives and unreliable negatives? Archives of Public Health. 2019 Jul 15;77(1):34.

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des couples aliments-additifs dosés

Les marques ne sont pas spécifiées dans cette annexe pour des raisons de confidentialité mais un même couple additif-aliment a pu être dosé plusieurs fois pour différentes marques (1801 valeurs de dosages disponibles en tout).

Additif	Aliment	Source
e100	chipolata (saucisse de porc) nature ou aux herbes	UFC
e100	brandade de morue parmentière	UFC
e100	tajine de poulet	UFC
e100	purée de pomme de terre industrielle (type Mousline)	UFC
e100	biscuit apéritif soufflé à base de pomme de terre (type Monster Munch)	UFC
e100	soupe de légumes variés	UFC
e100	boisson à l'orange sans bulles	UFC
e100	cacahuètes enrobées de chocolat (type M&M's)	EUROFINS / MERIEUX
e100	bonbon	EUROFINS / MERIEUX
e100	crème anglaise	EUROFINS / MERIEUX
e100	nuggets de volaille	EUROFINS / MERIEUX
e101	crème anglaise	EUROFINS / MERIEUX
e102	crème glacée à la vanille	UFC
e102	cône vanille	UFC
e102	sorbet (glace à l'eau)	UFC
e104	crème glacée à la vanille	UFC
e104	cône vanille	UFC
e104	sorbet (glace à l'eau)	UFC
e110	crème glacée à la vanille	UFC
e110	cône vanille	UFC
e110	sorbet (glace à l'eau)	UFC
e120	oeufs de poisson	UFC
e120	tarama	UFC
e120	saucisse de Strasbourg (type Knacki)	EUROFINS / MERIEUX
e120	cacahuètes enrobées de chocolat (type M&M's)	EUROFINS / MERIEUX
e120	tarama	EUROFINS / MERIEUX
e120	fromage blanc 0% MG aux fruits, édulcoré	EUROFINS / MERIEUX
e120	cake aux fruits	EUROFINS / MERIEUX
e120	cervelas	EUROFINS / MERIEUX
e120	salami (pain d'Ardenne)	EUROFINS / MERIEUX
e122	crème glacée à la vanille	UFC
e122	cône vanille	UFC

e122	sorbet (glace à l'eau)	UFC
e123	crème glacée à la vanille	UFC
e123	cône vanille	UFC
e123	sorbet (glace à l'eau)	UFC
e123-e133-e131-e122-e127-e132-e104-e110-e124-e128-e129-e102-e142	œufs de poisson	UFC
e123-e133-e131-e122-e127-e132-e104-e110-e151-e124-e128-e129-e102-e142	bâtonnet de surimi	UFC
e123-e133-e131-e122-e127-e132-e104-e110-e151-e124-e128-e129-e102-e142	tarama	UFC
e124	crème glacée à la vanille	UFC
e124	cône vanille	UFC
e124	sorbet (glace à l'eau)	UFC
e127	crème glacée à la vanille	UFC
e127	cône vanille	UFC
e127	sorbet (glace à l'eau)	UFC
e128	crème glacée à la vanille	UFC
e128	cône vanille	UFC
e128	sorbet (glace à l'eau)	UFC
e129	crème glacée à la vanille	UFC
e129	cône vanille	UFC
e129	sorbet (glace à l'eau)	UFC
e129	oeufs de poisson	UFC
e131	crème glacée à la vanille	UFC
e131	cône vanille	UFC
e131	sorbet (glace à l'eau)	UFC
e132	crème glacée à la vanille	UFC
e132	cône vanille	UFC
e132	sorbet (glace à l'eau)	UFC
e133	crème glacée à la vanille	UFC
e133	cône vanille	UFC
e133	sorbet (glace à l'eau)	UFC
e142	crème glacée à la vanille	UFC
e142	cône vanille	UFC
e142	sorbet (glace à l'eau)	UFC
e150a	boisson aux fruits sans bulles	UFC
e150a	eau aromatisée sucrée	UFC
e150a	boisson énergisante (type Red Bull)	UFC
e150a	soda au cola	UFC
e150a	soda à l'orange	UFC
e150a	soda aux fruits	UFC
e150b	boisson aux fruits sans bulles	UFC
e150b	eau aromatisée sucrée	UFC

e150b	boisson énergisante (type Red Bull)	UFC
e150b	soda au cola	UFC
e150b	soda à l'orange	UFC
e150b	soda aux fruits	UFC
e150c	boisson aux fruits sans bulles	UFC
e150c	eau aromatisée sucrée	UFC
e150c	boisson énergisante (type Red Bull)	UFC
e150c	soda au cola	UFC
e150c	soda à l'orange	UFC
e150c	soda aux fruits	UFC
e150d	boisson aux fruits sans bulles	UFC
e150d	eau aromatisée sucrée	UFC
e150d	boisson énergisante (type Red Bull)	UFC
e150d	soda au cola	UFC
e150d	soda à l'orange	UFC
e150d	soda aux fruits	UFC
e151	crème glacée à la vanille	UFC
e151	cône vanille	UFC
e151	sorbet (glace à l'eau)	UFC
e151	œufs de poisson	UFC
e160	margarine allégée 38-41% MG (type St Hubert 41)	EUROFINS / MERIEUX
e160	margarine enrichie en oméga 3	EUROFINS / MERIEUX
e160	margarine allégée enrichie en stérols 35% MG (type Pro-activ)	EUROFINS / MERIEUX
e160	mayonnaise	EUROFINS / MERIEUX
e160	margarine 60% MG (type Primevère)	EUROFINS / MERIEUX
e160	margarine au tournesol	EUROFINS / MERIEUX
e160	margarine demi-sel allégée 38-41% MG (type St Hubert 41 demi-sel)	EUROFINS / MERIEUX
e160	pain viennois ou brioché	EUROFINS / MERIEUX
e160	saucisse de Strasbourg (type Knacki)	EUROFINS / MERIEUX
e160	pain au chocolat	EUROFINS / MERIEUX
e160	beurre allégé 15% MG	EUROFINS / MERIEUX
e160	chips de pomme de terre salées	EUROFINS / MERIEUX
e160	riz au lait	EUROFINS / MERIEUX
e160	céréales fourrées au chocolat ou chocolat-noisettes	EUROFINS / MERIEUX
e160	nachos au fromage	EUROFINS / MERIEUX
e160	fromage pâte ferme 25% MG	EUROFINS / MERIEUX
e160	crème dessert à la vanille	EUROFINS / MERIEUX
e160	bonbon gélifié (type crocodile)	EUROFINS / MERIEUX
e160	bonbon	EUROFINS / MERIEUX
e160	biscotte	EUROFINS / MERIEUX
e160	mousse de canard	EUROFINS / MERIEUX

e160	Preservision Luteine	EUROFINS / MERIEUX
e160	Macula Z	EUROFINS / MERIEUX
e160a	margarine allégée 38-41% MG (type St Hubert 41)	EUROFINS / MERIEUX
e160a	margarine enrichie en oméga 3	EUROFINS / MERIEUX
e160a	margarine allégée enrichie en stérols 35% MG (type Pro-activ)	EUROFINS / MERIEUX
e160a	mayonnaise	EUROFINS / MERIEUX
e160a	margarine 60% MG (type Primevère)	EUROFINS / MERIEUX
e160a	margarine au tournesol	EUROFINS / MERIEUX
e160a	margarine demi-sel allégée 38-41% MG (type St Hubert 41 demi-sel)	EUROFINS / MERIEUX
e160a	pain viennois ou brioché	EUROFINS / MERIEUX
e160a	saucisse de Strasbourg (type Knacki)	EUROFINS / MERIEUX
e160a	pain au chocolat	EUROFINS / MERIEUX
e160a	beurre allégé 15% MG	EUROFINS / MERIEUX
e160a	chips de pomme de terre salées	EUROFINS / MERIEUX
e160a	riz au lait	EUROFINS / MERIEUX
e160a	céréales fourrées au chocolat ou chocolat-noisettes	EUROFINS / MERIEUX
e160a	nachos au fromage	EUROFINS / MERIEUX
e160a	fromage pâte ferme 25% MG	EUROFINS / MERIEUX
e160a	crème dessert à la vanille	EUROFINS / MERIEUX
e160a	bonbon gélifié (type crocodile)	EUROFINS / MERIEUX
e160a	bonbon	EUROFINS / MERIEUX
e160a	biscotte	EUROFINS / MERIEUX
e160a	mousse de canard	EUROFINS / MERIEUX
e160a	Preservision Luteine	EUROFINS / MERIEUX
e160a	Macula Z	EUROFINS / MERIEUX
e160d	nachos au fromage	EUROFINS / MERIEUX
e161	pain viennois ou brioché	EUROFINS / MERIEUX
e161	mayonnaise	EUROFINS / MERIEUX
e161	biscotte	EUROFINS / MERIEUX
e161	mousse de canard	EUROFINS / MERIEUX
e161	Preservision Luteine	EUROFINS / MERIEUX
e161	Macula Z	EUROFINS / MERIEUX
e161b	pain viennois ou brioché	EUROFINS / MERIEUX
e161b	mayonnaise	EUROFINS / MERIEUX
e161b	biscotte	EUROFINS / MERIEUX
e161b	mousse de canard	EUROFINS / MERIEUX
e161b	Preservision Luteine	EUROFINS / MERIEUX
e161b	Macula Z	EUROFINS / MERIEUX
e161h	mayonnaise	EUROFINS / MERIEUX
e161h	Preservision Luteine	EUROFINS / MERIEUX
e161h	Macula Z	EUROFINS / MERIEUX

e200	boisson aux fruits sans bulles	UFC
e200	eau aromatisée sucrée	UFC
e200	boisson énergisante (type Red Bull)	UFC
e200	soda au cola	UFC
e200	soda à l'orange	UFC
e200	soda aux fruits	UFC
e200-e201-e202-e203	coquille saint jacques, noix	UFC
e200-e201-e202-e203	coquille Saint-Jacques, noix et corail	UFC
e200-e201-e202-e203	langouste	UFC
e200-e201-e202-e203	homard	UFC
e200-e202	œufs de poisson	UFC
e200-e202	pâte feuilletée	UFC
e200-e202	pâte à pizza	UFC
e201	boisson aux fruits sans bulles	UFC
e201	eau aromatisée sucrée	UFC
e201	boisson énergisante (type Red Bull)	UFC
e201	soda au cola	UFC
e201	soda à l'orange	UFC
e201	soda aux fruits	UFC
e202	tarama	UFC
e202	boisson aux fruits sans bulles	UFC
e202	eau aromatisée sucrée	UFC
e202	boisson énergisante (type Red Bull)	UFC
e202	soda au cola	UFC
e202	soda à l'orange	UFC
e202	soda aux fruits	UFC
e202	margarine allégée 38-41% MG (type St Hubert 41)	EUROFINS / MERIEUX
e202	margarine allégée enrichie en stérols 35% MG (type Pro-activ)	EUROFINS / MERIEUX
e202	margarine enrichie en oméga 3	EUROFINS / MERIEUX
e202	sirop de fruit à diluer	EUROFINS / MERIEUX
e202	beurre doux allégé	EUROFINS / MERIEUX
e202	beurre allégé 15% MG	EUROFINS / MERIEUX
e202	beurre allégé 25% MG	EUROFINS / MERIEUX
e202	gâteau au chocolat	EUROFINS / MERIEUX
e202	taboulé	EUROFINS / MERIEUX
e202	carottes râpées assaisonnées	EUROFINS / MERIEUX
e202	sirop 0% de sucre à diluer	EUROFINS / MERIEUX
e202	yaourt au lait entier aux fruits	EUROFINS / MERIEUX
e202	margarine ordinaire allégée	EUROFINS / MERIEUX
e210	crevette rose	UFC
e210	crevette grise	UFC
e210	boisson aux fruits sans bulles	UFC

e210	eau aromatisée sucrée	UFC
e210	boisson énergisante (type Red Bull)	UFC
e210	soda au cola	UFC
e210	soda à l'orange	UFC
e210	soda aux fruits	UFC
e210-e211-e212-e213	œufs de poisson	UFC
e211	soda aux fruits	UFC
e211	tarama	UFC
e211	jus de pamplemousse à base de jus concentré	UFC
e211	soda au cola light	UFC
e211	soda au cola	UFC
e211	œufs de poisson	UFC
e211	soda à l'orange	UFC
e211	boisson hydratante pour le sportif	UFC
e211	jus de pomme à base de jus concentré	UFC
e211	soda tonique (type schweppes)	UFC
e211	limonade	UFC
e211	coquille saint jacques, noix	UFC
e211	coquille Saint-Jacques, noix et corail	UFC
e211	langouste	UFC
e211	homard	UFC
e211	boisson aux fruits sans bulles	UFC
e211	eau aromatisée sucrée	UFC
e211	boisson énergisante (type Red Bull)	UFC
e211	tarama	EUROFINS / MERIEUX
e211	Vitamine C Upsa 1 000 Mg Cp Efferv	EUROFINS / MERIEUX
e212	boisson aux fruits sans bulles	UFC
e212	eau aromatisée sucrée	UFC
e212	boisson énergisante (type Red Bull)	UFC
e212	soda au cola	UFC
e212	soda à l'orange	UFC
e212	soda aux fruits	UFC
e220	raisins secs	UFC
e220	tajine de poulet	UFC
e220	mélange de fruits oléagineux non salés	UFC
e220	mélange de fruits exotiques séchés	UFC
e220	abricot sec	UFC
e220	figue sèche	UFC
e220	pâte de fruits	UFC
e220	olive verte	UFC
e220	mélange de fruits exotiques et graines séchées	UFC
e220- e228	mayonnaise	DGCCRF
e220- e228	jus de citron pressé	DGCCRF

e220- e228	filet de maquereau sauce moutarde	DGCCRF
e220- e228	vinaigrette	DGCCRF
e220- e228	moutarde	DGCCRF
e220- e228	moutarde savora	DGCCRF
e220- e228	gratin dauphinois	DGCCRF
e220-e221-e222-e223-e224-e225-e226-e227-e228	pâte feuilletée	UFC
e220-e221-e222-e223-e224-e225-e226-e227-e228	pâte à pizza	UFC
e220-e228	cordon bleu	DGCCRF
e221	gambas	UFC
e222	brandade de morue (sans pommes de terre)	UFC
e222	purée de pommes de terre cuisinée (supprimé)	UFC
e222	maïs doux	UFC
e222	purée de pomme de terre industrielle (type Mousline)	UFC
e223	crevette rose	UFC
e223	pomme de terre cuite à la vapeur	UFC
e223	purée de pomme de terre industrielle (type Mousline)	UFC
e223	soupe de légumes variés	UFC
e223	biscuit aux fruits (type Gerblé, Céréal...)	UFC
e223	velouté de légumes verts	UFC
e223	soupe de tomate et légumes	UFC
e223	aligot / truffade	UFC
e223	pomme de terre cuite à l'eau	UFC
e223	olive verte	UFC
e224	vin rosé	UFC
e224	moutarde	UFC
e224	vin blanc liquoreux, moelleux	UFC
e224	vin rouge	UFC
e224	vin blanc	UFC
e224	jus de citron pressé	UFC
e249-e250	jambon blanc (cuit), découenné et dégraissé	UFC
e249-e250	jambon blanc (cuit)	UFC
e249-e250	jambon blanc (cuit) supérieur	UFC
e249-e250	jambon blanc (cuit) supérieur, découenné et dégraissé	UFC
e249-e250	rillettes	UFC
e249-e250	foie gras de canard avec morceaux (supprimé)	UFC
e249-e250	foie gras (oie / canard)	UFC
e249-e250	jambon sec (cru) type Bayonne, Parme	UFC
e249-e250	lardons fumés, crus	UFC
e250	jambon sec (cru) type Bayonne, Parme	UFC
e250	lardons fumés, crus	UFC
e250	saucisse de Strasbourg (type Knacki)	UFC

e250	lardons natures, crus (supprimé)	UFC
e250	poitrine de porc fumée	UFC
e250	pancetta, poitrine de porc roulée sèche	UFC
e250	saucisse de volaille	UFC
e250	salami (pain d'Ardenne)	UFC
e250	jambon sec (cru) fumé type Ardenne	UFC
e250	saucisse de Montbéliard	UFC
e250	filet de bacon	UFC
e250	edam	UFC
e250	mimolette	UFC
e250	bacon fumé	UFC
e250	mortadelle	UFC
e250	saucisse alsacienne fumée (gendarme)	UFC
e250	pâté/terrine	UFC
e250	cordon bleu	UFC
e250	foie gras (oie / canard)	UFC
e250	jambon blanc (cuit)	EUROFINS / MERIEUX
e250	jambon blanc (cuit) supérieur, découenné et dégraissé	EUROFINS / MERIEUX
e250	jambon blanc (cuit) supérieur	EUROFINS / MERIEUX
e250	saucisse de Strasbourg (type Knacki)	EUROFINS / MERIEUX
e250	jambon blanc (cuit), découenné et dégraissé	EUROFINS / MERIEUX
e250	lardons fumés, cuits	EUROFINS / MERIEUX
e250	bacon fumé	EUROFINS / MERIEUX
e250	poitrine de porc fumée	EUROFINS / MERIEUX
e250	jambon sec (cru) type Bayonne, Parme	EUROFINS / MERIEUX
e251	foie gras (oie / canard)	UFC
e251	poitrine de porc fumée	EUROFINS / MERIEUX
e251	jambon sec (cru) type Bayonne, Parme	EUROFINS / MERIEUX
e251-e252	jambon blanc (cuit), découenné et dégraissé	UFC
e251-e252	jambon blanc (cuit)	UFC
e251-e252	jambon blanc (cuit) supérieur	UFC
e251-e252	jambon blanc (cuit) supérieur, découenné et dégraissé	UFC
e251-e252	rillettes	UFC
e251-e252	foie gras de canard avec morceaux (supprimé)	UFC
e251-e252	foie gras (oie / canard)	UFC
e251-e252	jambon sec (cru) type Bayonne, Parme	UFC
e251-e252	lardons fumés, crus	UFC
e262	tarama	UFC
e300	lait demi-écrémé en poudre	EUROFINS / MERIEUX
e300	cervelas	EUROFINS / MERIEUX
e300	croque-monsieur	EUROFINS / MERIEUX
e300	thé glacé light	EUROFINS / MERIEUX
e300-e302	tarama	UFC

e300-e303	filet de bacon	DGCCRF
e300-e303	poitrine de proc fumée	DGCCRF
e300-e303	mousse de canard	DGCCRF
e300-e303	cervelas	DGCCRF
e300-e303	gratin d'endives	DGCCRF
e300-e303	pizza royale (jambon fromage champignon)	DGCCRF
e300-e303	cordon bleu	DGCCRF
e300-e303	lardons fumés crus	DGCCRF
e300-e303	jambon blanc (cuit) supérieur, découenné et dégraissé	DGCCRF
e300-e303	croque-monsieur	DGCCRF
e300-e303	jambon cuit supérieur	DGCCRF
e300-e303	jambon blanc cuit	DGCCRF
e300-e303	tranche de blanc de poulet doré au four	DGCCRF
e300-e303	lardons fumés cuits	DGCCRF
e300-e303	saucisse cocktail	DGCCRF
e315-e318	filet de bacon	DGCCRF
e315-e318	poitrine de proc fumée	DGCCRF
e315-e318	mousse de canard	DGCCRF
e315-e318	cervelas	DGCCRF
e315-e318	gratin d'endives	DGCCRF
e315-e318	pizza royale (jambon fromage champignon)	DGCCRF
e315-e318	cordon bleu	DGCCRF
e315-e318	lardons fumés crus	DGCCRF
e315-e318	jambon blanc (cuit) supérieur, découenné et dégraissé	DGCCRF
e315-e318	croque-monsieur	DGCCRF
e315-e318	jambon cuit supérieur	DGCCRF
e315-e318	jambon blanc cuit	DGCCRF
e315-e318	tranche de blanc de poulet doré au four	DGCCRF
e315-e318	lardons fumés cuits	DGCCRF
e315-e318	saucisse cocktail	DGCCRF
e322	chocolat noir	EUROFINS / MERIEUX
e322	margarine enrichie en oméga 3	EUROFINS / MERIEUX
e322	chocolat en poudre sucré (type Nesquik)	EUROFINS / MERIEUX
e322	chocolat noir 70% cacao	EUROFINS / MERIEUX
e322	biscuit pour petit déjeuner	EUROFINS / MERIEUX
e322	crème dessert au chocolat	EUROFINS / MERIEUX
e322	margarine au tournesol	EUROFINS / MERIEUX
e322	chocolat au lait	EUROFINS / MERIEUX
e322	tartine craquante (type cracotte)	EUROFINS / MERIEUX
e322	chocolat au lait fourré (praline)	EUROFINS / MERIEUX
e322	madeleine	EUROFINS / MERIEUX

e322	chocolat au lait avec fruits secs et noisettes	EUROFINS / MERIEUX
e322	pain au chocolat	EUROFINS / MERIEUX
e322	cookie	EUROFINS / MERIEUX
e322	chocolat noir fourré (praline)	EUROFINS / MERIEUX
e322	chocolat noir aux amandes	EUROFINS / MERIEUX
e322	céréales chocolatées non fourrées (type Chocapic)	EUROFINS / MERIEUX
e322	cacahuètes enrobées de chocolat (type M&M's)	EUROFINS / MERIEUX
e322	goûter fourré chocolat ou fruit (type BN)	EUROFINS / MERIEUX
e322	mousse au chocolat	EUROFINS / MERIEUX
e322	chewing-gum sans sucre	EUROFINS / MERIEUX
e322	gâteau au chocolat	EUROFINS / MERIEUX
e322	biscuit sec	EUROFINS / MERIEUX
e322	pétales de riz et blé complet au chocolat (type Spécial K)	EUROFINS / MERIEUX
e322	bonbon	EUROFINS / MERIEUX
e322	biscuit au chocolat (type Gerblé, Céréal...)	EUROFINS / MERIEUX
e322	barre chocolatée non biscuitée (type Mars)	EUROFINS / MERIEUX
e330	moutarde	EUROFINS / MERIEUX
e330	yaourt 0% MG aux fruits, édulcoré	EUROFINS / MERIEUX
e330	margarine allégée enrichie en stérols 35% MG (type Pro-activ)	EUROFINS / MERIEUX
e330	margarine enrichie en oméga 3	EUROFINS / MERIEUX
e330	sirop de fruit à diluer	EUROFINS / MERIEUX
e330	vinaigrette à l'huile d'olive	EUROFINS / MERIEUX
e330	bonbon gélifié (type crocodile)	EUROFINS / MERIEUX
e330	mayonnaise	EUROFINS / MERIEUX
e330	soda tonique (type schweppes)	EUROFINS / MERIEUX
e330	biscuit sec nappage chocolat (type Pépito)	EUROFINS / MERIEUX
e330	Fizz 12 Vitamines Et 8 Mineraux	EUROFINS / MERIEUX
e330	D Stress Booster	EUROFINS / MERIEUX
e330	Ortie Silice Buvable	EUROFINS / MERIEUX
e338-e339-e340-e341-e343-e450-e451-e452	jambon blanc (cuit) supérieur	UFC
e338-e339-e340-e341-e343-e450-e451-e452	jambon blanc (cuit)	UFC
e338-e339-e340-e341-e343-e450-e451-e452	jambon blanc (cuit), découenné et dégraissé	UFC
e338-e339-e340-e341-e343-e450-e451-e452	merguez	UFC
e338-e339-e340-e341-e343-e450-e451-e452	chipolata (saucisse de porc) nature ou aux herbes	UFC
e338-e339-e340-e341-e343-e450-e451-e452	jambon blanc (cuit) supérieur, découenné et dégraissé	UFC
e339-e341, e450-e452	croque-monsieur	DGCCRF
e339-e341, e450-e452	cordon bleu	DGCCRF

e420	bâtonnet de surimi	UFC
e422	chewing-gum sans sucre	EUROFINS / MERIEUX
e422	gâteau au chocolat	EUROFINS / MERIEUX
e422	gâteau moelleux fourré au chocolat, pépites de chocolat au lait	EUROFINS / MERIEUX
e422	gâteau moelleux fourré chocolat, pépites de chocolat ou lait	EUROFINS / MERIEUX
e422	chewing-gum	EUROFINS / MERIEUX
e422	cake aux fruits	EUROFINS / MERIEUX
e422	barre chocolatée à la noix de coco (type Bounty)	EUROFINS / MERIEUX
e422	pancakes	EUROFINS / MERIEUX
e422	tartine craquante fourrée chocolat ou fruits (type Craquinette)	EUROFINS / MERIEUX
e422	Nutrof Total	EUROFINS / MERIEUX
e422	Manhae	EUROFINS / MERIEUX
e422	Granions De Cuivre Sol Buv	EUROFINS / MERIEUX
e422	Suveal Duo Capsules	EUROFINS / MERIEUX
e422	Oenobiol Solaire Intensif Nutriprotection	EUROFINS / MERIEUX
e422	D3 Biane	EUROFINS / MERIEUX
e422	Granions De Zinc 15 Mg/2 Ml Sol Buv	EUROFINS / MERIEUX
e422	Granions De Selenium Sol Buv	EUROFINS / MERIEUX
e422	Phytophanère	EUROFINS / MERIEUX
e422	Arkogelules Huile De Bourrache	EUROFINS / MERIEUX
e422	Toco 500Mg Caps Molle	EUROFINS / MERIEUX
e422	Granions De Magnesium Sol Buv	EUROFINS / MERIEUX
e422	GranionsU Chrome	EUROFINS / MERIEUX
e422	Solaire Intensif	EUROFINS / MERIEUX
e422	Perles De Peau Hydratant	EUROFINS / MERIEUX
e450-e451-e452	bâtonnet de surimi	UFC
e450-e451-e452	tarama	UFC
e452	jambon blanc (cuit), découenné et dégraissé	UFC
e452	jambon blanc (cuit)	UFC
e452	jambon blanc (cuit) supérieur	UFC
e452	jambon blanc (cuit) supérieur, découenné et dégraissé	UFC
e452	coquille saint jacques, noix	UFC
e452	coquille Saint-Jacques, noix et corail	UFC
e452	langouste	UFC
e452	homard	UFC
e452	panga	UFC
e452	cappuccino en poudre	EUROFINS / MERIEUX
e452	fromage apéritif en cube (type Apéricube)	EUROFINS / MERIEUX
e621	chips de pomme de terre salées	EUROFINS / MERIEUX
e621	bouillon de légumes deshydraté reconstitué	EUROFINS / MERIEUX

e621	nachos au fromage	EUROFINS / MERIEUX
e621	soupe de poisson	EUROFINS / MERIEUX
e621	sauce à base d'extrait de viande (type Viandox)	EUROFINS / MERIEUX
e621	biscuit apéritif soufflé à base de maïs (type Curly)	EUROFINS / MERIEUX
e621-e622-e623-e624-e625	bâtonnet de surimi	UFC
e640	bâtonnet de surimi	UFC
e950	soda au cola light	EUROFINS / MERIEUX
e950	yaourt 0% MG aux fruits, édulcoré	EUROFINS / MERIEUX
e950	soda tonique (type schweppes)	EUROFINS / MERIEUX
e950	bonbon sans sucre	EUROFINS / MERIEUX
e950	soda à l'orange light	EUROFINS / MERIEUX
e950	fromage blanc 0% MG aux fruits, édulcoré	EUROFINS / MERIEUX
e950	chewing-gum	EUROFINS / MERIEUX
e950	chewing-gum sans sucre	EUROFINS / MERIEUX
e950	soda light	EUROFINS / MERIEUX
e950	crème à la vanille allégée en matière grasse	EUROFINS / MERIEUX
e950	crème dessert allégée en matières grasses et en sucres (type Sveltesse)	EUROFINS / MERIEUX
e950	yaourt 0% MG aux fruits, sucré	EUROFINS / MERIEUX
e951	soda au cola light	EUROFINS / MERIEUX
e951	yaourt 0% MG aux fruits, édulcoré	EUROFINS / MERIEUX
e951	soda à l'orange light	EUROFINS / MERIEUX
e951	chewing-gum	EUROFINS / MERIEUX
e951	chewing-gum sans sucre	EUROFINS / MERIEUX
e951	crème dessert allégée en matières grasses et en sucres (type Sveltesse)	EUROFINS / MERIEUX
e951	yaourt 0% MG aux fruits, sucré	EUROFINS / MERIEUX
e951	Vitamine C Upsa 500 Mg Cp A Corquer	EUROFINS / MERIEUX
e951	Vitascorbol Sans Sucre Tamponne 500 Mg Cp A Croquer	EUROFINS / MERIEUX
e952	soda au cola light	UFC
e952	thé glacé	UFC
e952	boisson à l'orange sans bulles	UFC
e952	thé glacé light	UFC
e955	yaourt 0% MG aux fruits, édulcoré	EUROFINS / MERIEUX
e955	sucralose	EUROFINS / MERIEUX
e955	bonbon sans sucre	EUROFINS / MERIEUX
e955	sirop 0% de sucre à diluer	EUROFINS / MERIEUX
e955	soda à l'orange light	EUROFINS / MERIEUX
e955	chewing-gum	EUROFINS / MERIEUX
e955	soda light	EUROFINS / MERIEUX
e955	thé glacé light	EUROFINS / MERIEUX
e955	crème à la vanille allégée en matière grasse	EUROFINS / MERIEUX
e955	mousse aux fruits	EUROFINS / MERIEUX

Annexe 2 : Article : "Food additives: distribution and co-occurrence in 126,000 food products of the French market"

SCIENTIFIC REPORTS
nature research

OPEN

Food additives: distribution and co-occurrence in 126,000 food products of the French market

Eloi Chazelas[1*], Mélanie Deschasaux[1], Bernard Srour[1], Emmanuelle Kesse-Guyot[1], Chantal Julia[1,2], Benjamin Alles[1], Nathalie Druesne-Pecollo[1], Pilar Galan[1], Serge Hercberg[1,2], Paule Latino-Martel[1], Younes Esseddik[1], Fabien Szabo[1], Pierre Slamich[3], Stephane Gigandet[3] & Mathilde Touvier[1]

Background. More than 330 food additives (e.g. artificial sweeteners, emulsifiers, dyes) are authorized in Europe, with a great variability of use across food products. Objective. The objective of this study was to investigate the distribution and co-occurrence of food additives in a large-scale database of foods and beverages available on the French market. Design. The open access crowdsourced Open Food Facts database (https://world.openfoodfacts.org/) was used to retrieve the composition of food and beverage products commonly marketed on the French market (n = 126,556), based on the ingredients list. Clustering of food additive variables was used in order to determine groups of additives frequently co-occurring in food products. The clusters were confirmed by network analysis, using the *eLasso* method. Results. Fifty-three-point eight percent of food products contained at least 1 food additive and 11.3% at least 5. Food categories most likely to contain food additives (in more than 85% of food items) were artificially sweetened beverages, ice creams, industrial sandwiches, biscuits and cakes. The most frequently used food additives were citric acid, lecithins and modified starches (>10,000 products each). Some food additives with suspected health effects also pertained to the top 50: sodium nitrite, potassium nitrate, carrageenan, monosodium glutamate, sulfite ammonia caramel, acesulfame K, sucralose, (di/tri/poly) phosphates, mono- and diglycerides of fatty acids, potassium sorbate, cochineal, potassium metabisulphite, sodium alginate, and bixin (>800 food products each). We identified 6 clusters of food additives frequently co-occurring in food products. Conclusions. Food additives are widespread in industrial French products and some clusters of additives frequently co-occurring in food products were identified. These results pave the way to future etiological studies merging composition data to food consumption data to investigate their association with chronic disease risk, in particular potential 'cocktail effects'.

In the Western world, the last decades were marked by an increase in the consumption of 'ultra-processed' foods, i.e. foods undergoing multiple physical, biological, and/or chemical processes and containing various food additives[1–6]. In France, the 2017 nationally representative INCA3 nutritional survey highlighted a rise in processed food consumption, mainly accounted for by industrially-processed foods[7]. In this context, results of observational epidemiological studies linking 'ultra-processed' food intake and health outcomes is accumulating worldwide[8–17]. A clinical trial also highlighted an association between ultra-processed food and increased ad libitum energy intake and weight gain over a 2-week period[18]. In addition to the poorer nutritional composition, the presence of neo-formed compounds and of substances migrating from packaging, food additives is one of the main hypotheses that could help explain these results. Ultra-processed foods indeed often contain mixtures of additives. They represent about 330 authorized compounds in the European Union (EU)[19], where their use is legislated by Regulation (EC) No 1333/2008. The restriction may vary, for example, only 48 food additives are allowed in organic food products. The additive content of a food product is mandatorily provided on its packaging/label with a list of all substances identified by their E number (EU identifier), name (e.g. E466 carboxymethylcellulose)

[1]Sorbonne Paris Nord - Paris 13 University, Inserm U1153, Inrae U1125, Cnam, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center – University of Paris (CRESS), Bobigny, France. [2]Public Health Department, Avicenne Hospital, AP-HP, Bobigny, France. [3]Open Food Facts, Saint-Maur-des-Fossés, France. *email: e.chazelas@eren.smbh.univ-paris13.fr

and function in the final product. They are commonly used as antioxidants, dyes, emulsifiers, stabilizers, gelling agents, thickeners, preservatives and sweeteners[20], and some are undoubtedly useful for increasing shelf life and food safety. Most of them probably have no impact on health and some may even be beneficial (e.g. anti-microbial, antioxidants, polyphenols). However, some concerning results, mainly derived from animal and/or cell-based experimental studies, have emerged regarding several additives. For instance, nitrates/nitrites[21–23], carrageenans[24], glutamate[25–27], bixin[28,29], artificial sweeteners[30–34], phosphates[35,36], emulsifiers[37–39], caramel[40,41], titanium dioxide (TiO2)[42], tartrazine[43,44] and butylated hydroxyanisole/butylated hydroxytoluene (BHA/BHT)[43] were previously linked to metabolic, gut microbiota or endocrine perturbations along with carcinogenic, inflammatory and/or oxidative stress effects. Besides, some experimental results suggest that different additives may interact (among themselves and/or with the food matrix) and thus lead to synergistic or antagonist effects, but few studies have been performed on this topic to-date[45–50].

Maximum authorized levels of food additives are set by the European Food Safety Authority (EFSA)[20] - and the WHO-FAO JECFA at the international level[51] and are theoretically intended to protect consumers against the potential adverse effects of each individual substance in a given food product. Yet, despite the substantial amount of work on the literature review and the collective expertise at these institutions, the evaluation (and subsequent recommendations and regulations) has been based only on the currently available scientific evidence which is mainly derived from *in-vitro* or *in-vivo* experimental research and simulations of exposure in humans. In that context, information regarding: (1) the health impact of regular and cumulative intake of food additives in humans, and (2) the potential 'cocktail' effects/interactions is still missing yet urgently needed.

Furthermore, the presence of these substances in the foods available on the French market has been poorly studied. In order to pave the way for etiological studies, it is essential to document which food additives are the most widespread and in which food categories they are more likely to be found. In addition, the study of their co-occurrence in foods will identify various food additive mixtures that are relevant in real life. Thus, objectives of this work were (1) to investigate the distribution of food additives in a large-scale database of food and beverage products available on the French market and (2) to identify mixtures of food additives frequently co-occurring in food products raising the issue of possible cocktail effects.

Methods

Open food facts database. The Open Food Facts database was used to retrieve composition of food products (http://world.openfoodfacts.org/). Open Food Facts is an open collaborative database of food products marketed worldwide, licensed under the Open Database License (ODBL). This French initiative contains data on hundreds of thousands of products. The initiative started in France in 2012, providing extensive coverage of the French food market, and an increasing number of products are becoming available for other countries worldwide. Contributors (citizens and active Open Food Facts contributors) permanently add products to this crowdsourced database, by scanning the barcode and sending photographs of the packaging. The information is automatically treated to record a wealth of information for each food product, such as commercial name, brand, list of ingredients, presence/absence of each food additive and nutritional composition. As food products formulations may evolve, old products are regularly updated when they are re-informed by consumers.

The Global Trade Item Number (GTIN) embedded in the barcode acts as an identifier of each product.

For the present study, data was retrieved from the Open Food Facts database on April 10, 2019. Duplicates (different formats, e.g. packs "x4" or "x8") were removed for products of the same brand and same composition. The information of additives in the list of ingredients is mandatory in Europe. All products currently marketed in France with available list of ingredients were included (n = 126,556, see Appendix 1 for flowchart) and corresponding information on the presence and nature of food additives was extracted for each food or beverage item. Food categorization has been previously described[52]. Thirty-five food categories were identified (Appendix 2).

Distribution of food additives in foods and beverages. We calculated the percentage of food items in each food category, the percentage of food items containing at least one, two, three, etc. food additives, the percentage of food items containing at least one additive per food category, and the number of food products containing each food additive.

Clustering of food additives frequently co-occurring in food products. In order to assess their co-occurrence in food and beverage items, clustering of food additives was performed using the R package ClustOfVar, specifically dedicated to the clustering of variables[53]. Each food product (n = 126,556) was described by presence/absence of each food additive (141 binary variables, after exclusion of food additives present in less than 100/126,556 food products). Following the ClustOfVar methodology, ascendant hierarchical clustering of variables was performed on this dataset (141 binary variables)[54], thus providing clusters of food additives strongly co-occurring.

For each cluster, a squared loading is attributed to each additive, corresponding to the strength of the correlation between the food additive and its cluster. For each cluster of food additives variables, a synthetic variable (or score) is also generated by the package. For a given food product, the value of this synthetic variable for $cluster_i$ increases when the number of food additives of $cluster_i$ present in this food increases. In other words, the higher the number of $cluster_i$ food additives in a given product, the higher the $cluster_i$ synthetic variable for that product. For each cluster, food products with higher synthetic variable (>99th percentile of the distribution) were highlighted to show the food items which were the largest food additive carriers of this cluster. See Appendix 3 for more details on the ClustOfVar algorithm.

Network analysis. In order to visualize the co-occurrence of food additives and to confirm the information provided by the clustering of variables by a complementary method, network analysis was performed with the R package IsingFit (see Appendix 4 for details). Based on the *eLasso* method, this package is specifically dedicated

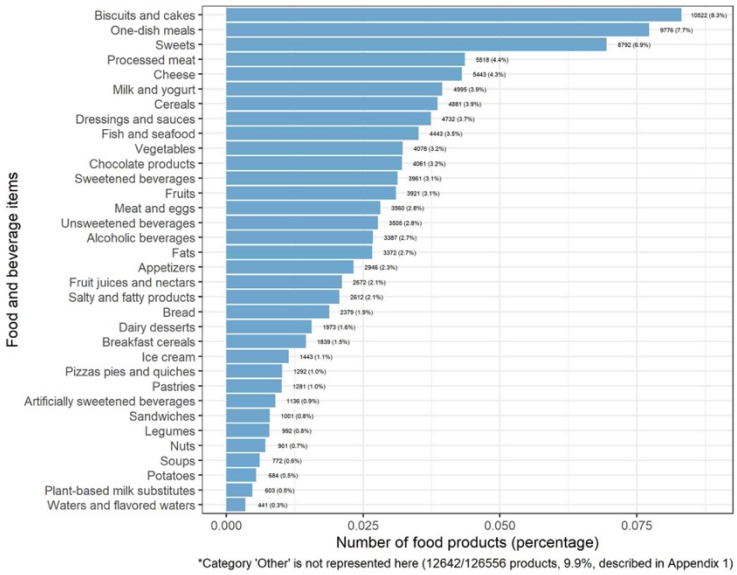


Figure 1. Percentage of food and beverage items by food category in the Open Food Facts database (n = 126,556 products), France 2019*.

to the estimation of binary data network structures and provides an overview of the co-occurrences of additives, mutually adjusted for all the relationships of the network[55]. It can be interpreted as follows: when two food additives are connected by a blue line, it means that they are often found together in food products, when they are connected by a red line, it means that they are rarely found together. Bolder is the line, higher is the number of products concerned. For better visualization, the network was generated for the 50 food additives most present in food products, and additives were colored according to clusters defined by the ClustOfVar method.

Additional descriptors. The Nutri-Score was used to provide information on the global nutritional quality of food products[56]. This score is based on a modified version of the Food Standard Agency (FSA) nutrient profiling system, and it has been endorsed by the French, Spanish, and Belgian governments as the official front-of-pack label in these countries (Appendix 5). It classifies foods into 5 classes, ranging from A/dark green (better nutritional quality) to E/dark orange-red (worst nutritional quality)[52,57]. Food products from the Open Food Facts database were also categorized into one of the four food NOVA groups, a food classification system developed by researchers from the University of São Paulo[58], based on the extent and purpose of industrial food processing[58–60]. NOVA classifies all foods and food products into four groups: (1) unprocessed or minimally processed foods, (2) processed culinary ingredients, (3) processed foods, (4) ultra-processed foods (Appendix 6)[58].

Transparency statement. Dr. Touvier (the guarantor) affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned have been explained.

Results

Distribution of food items across food categories. The number and percentage of food or beverage items by food categories available in the Open Food Facts database is illustrated in Fig. 1. Out of 126,556 products, the most represented food categories were biscuits and cakes (8.3%), one-dish meals (7.7%), sweets (6.9%), processed meat (4.4%), cheese (4.3%), milk and yogurt (3.9%), cereal products (3.9%) and dressings and sauces (3.7%).

Number of food additives per food product. In all, 329 additives were found in the database, among which 141 were present in at least 100 food products. Figure 2 shows the number of food additives present in food products: overall 53.8% of products (68 110/126,556) contained at least one food additive; 17.8% contained one, 11.6% two, 7.8% three, 5.3% four and 11.3% five or more food additives.

Proportion of food products containing additives in each food category. Figure 3 shows the percentage of products containing food additives, per food category. Virtually all artificially sweetened beverages (99.4% of products), 95.0% of ice creams, 88.7% of industrial sandwiches, and 87.1% of biscuits and cakes contained at least one food additive.

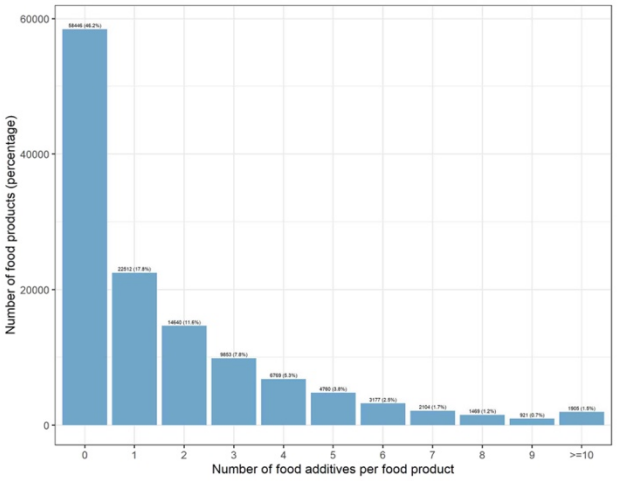


Figure 2. Number of food additives per food product, Open Food Facts database (n = 126,556 products), France 2019.

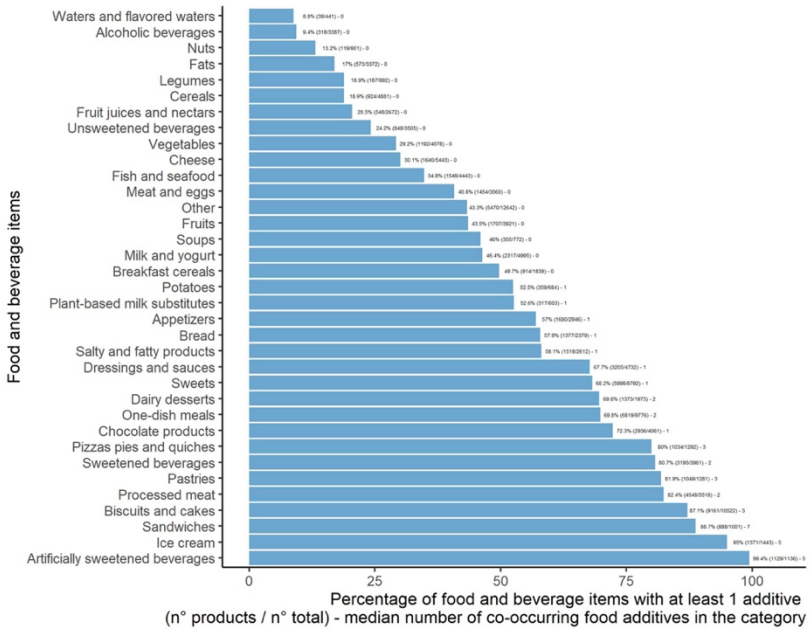


Figure 3. Percentage of food and beverage items containing at least one additive per food category, Open Food Facts database (n = 126,556 products), France 2019.

Most frequently used food additives. The number of food products containing each food additive is presented in Fig. 4 for the 50 most spread additives and in Appendix 7 for all food additives authorized on the

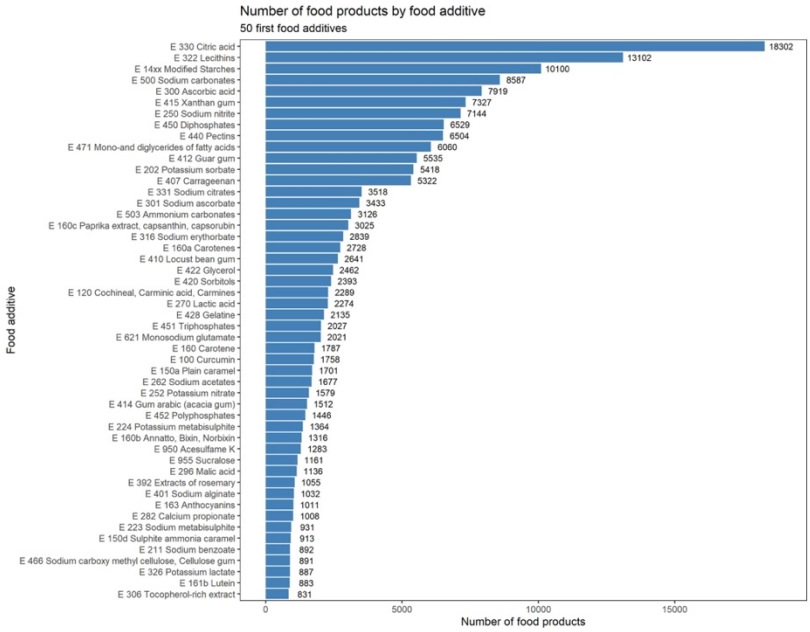


Figure 4. Number of food products containing each food additive, Open Food Facts database (n = 126,556 products), France 2019.

EU market. The most frequently used food additives were citric acid, lecithins and modified starches (found in >10,000 products). The top 50 also included sodium nitrite, potassium nitrate, carrageenan, monosodium glutamate, sulfite ammonia caramel, acesulfame K, sucralose, (di/tri/poly)phosphates, mono- and diglycerides of fatty acids, potassium sorbate, cochineal, potassium metabisulphite, sodium alginate, bixin and sodium carboxymethylcellulose.

Clusters of food additives frequently co-occurring in food products. After graphic assessment (Appendix 8a), 6 clusters of food additives were extracted (Fig. 5). Appendix 8b shows food additives present in each cluster and their respective squared loadings. Table 1 shows the 50 products most characteristic of each cluster, i.e., with the highest cluster synthetic variable (score). Network analysis also illustrated the co-occurrence of food additives (Fig. 6) and confirmed the clusters described here. The clusters were described as follows:

Cluster 1: dyes and glazing agents mostly used in sweets (n = 24 food additives). This cluster was mostly represented by carnauba wax (used to produce a glossy finish), beeswax (glazing agent), titanium dioxide (dye), curcumin (dye), brilliant blue FCF and patent blue V (dye). Foods most representative of this cluster (99th percentile of the score for cluster 1) were sweets. The distribution of their Nutri-Score was 0.6% A, 14.0% B, 6.0% C, 56.2% D, 23.2% E and their repartition across NOVA categories was 0.1% 1 and 99.9% 4.

Cluster 2: wide range of additives mostly used in sandwiches and sugary desserts (n = 61 food additives). This cluster was mostly represented by xanthan gum, modified starches, mono- and diglycerides of fatty acids, guar gum and carrageenan. They have a wide range of functions, such as emulsifiers, stabilizers, colorings, antioxidants and are used in a wide variety of products. Foods most representative of this cluster (99th percentile) were sandwiches and sugary desserts. The distribution of their Nutri-Score was 3.6% A, 9.2% B, 24.7% C, 49.9% D, 12.6% E and their repartition across NOVA categories was 0.1% 3, and 99.9% 4.

Cluster 3: stabilizers and emulsifiers mostly used in biscuits and cakes (n = 13 food additives). This cluster is mostly represented by sodium carbonate, diphosphates, lecithins, ammonium carbonates, and glycerol. These additives are mostly used as acidity regulators, stabilizers and emulsifiers. Foods most representative of this cluster (99th percentile) were biscuits and cakes. The distribution of their Nutri-Score was 0.2% A, 3.5% B, 5.4% C, 46.0% D, 44.9% E and their repartition across NOVA categories was 100% 4.

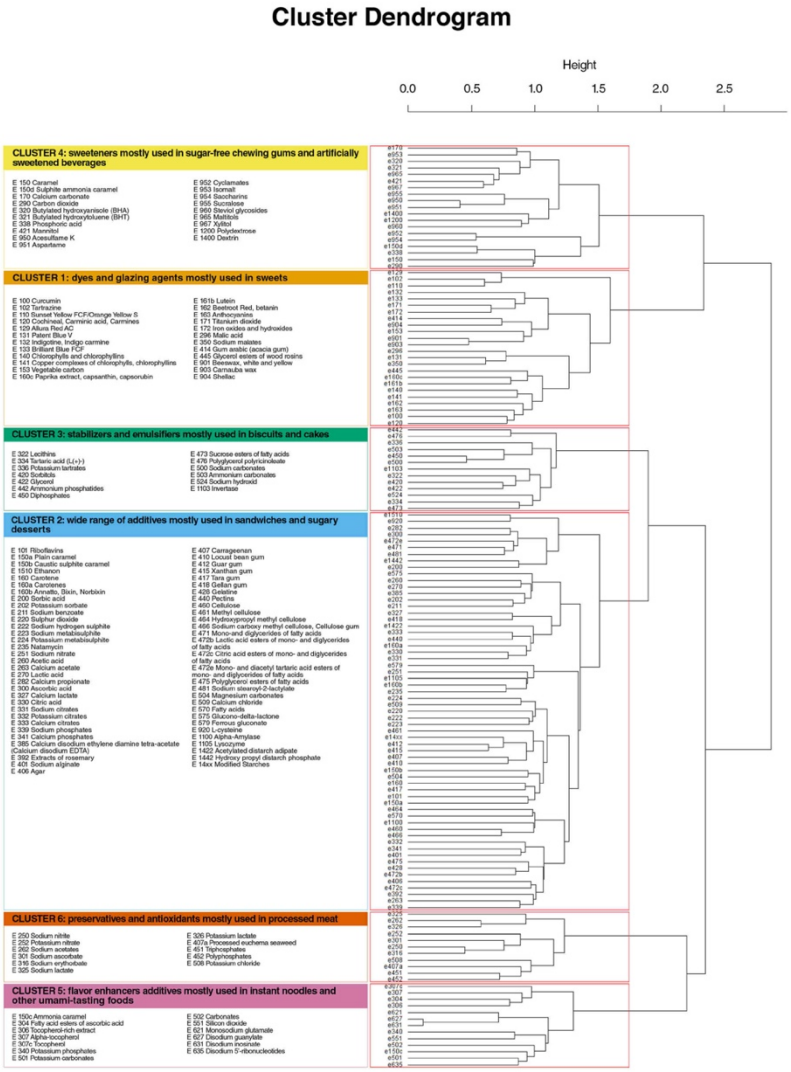


Figure 5. Dendrogram of food additives frequently co-occurring in food products generated by cluster analysis, Open Food Facts database, France 2019.

Cluster 4: sweeteners mostly used in sugar-free chewing gums and artificially sweetened beverages (n = 19 food additives). This cluster is mostly represented by sweeteners such as acesulfame K, aspartame, xylitol, maltitols, mannitol and the antioxidant butylated hydroxytoluene (BHT). Foods most representative of this cluster (99th percentile) were sweets (mostly chewing-gums with sweeteners) and artificially sweetened beverages. The distribution of their Nutri-Score was 13.1% A, 43.6% B, 20.3% C, 17.2% D, 5.8% E and their repartition across NOVA categories was 0.1% 2, 0.6% 3, and 99.3% 4.

Cluster 5: flavor enhancers additives mostly used in instant noodles and other umami-tasting foods (n = 13 food additives). This cluster is represented by flavor enhancers disodium inosinate, disodium guanylate and monosodium glutamate, used in synergy to provide the umami taste and potassium carbonates, disodium 5′-ribonucleotides and ammonia caramel. Foods most representative of this cluster (99th

Cluster 1: dyes and glazing agents mostly used in sweets					Cluster 2: wide range of additives mostly used in sandwiches and sugary desserts					Cluster 3: stabilizers and emulsifiers mostly used in biscuits and cakes				
Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score	Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score	Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score
1	Chocolate products	chocolate	49,03	E	1	Biscuits and cakes	pastry	21,67	D	1	Biscuits and cakes	éclair	14,07	D
2	Chocolate products	chocolate	49,03	E	2	Biscuits and cakes	pastry	21,17	D	2	Biscuits and cakes	cake	13,56	E
3	Chocolate products	chocolate	45,31	E	3	Sandwiches	fish burger	18,22	D	3	Biscuits and cakes	chocolate cake	13,56	E
4	Sweets	chocolate	43,53	E	4	Sandwiches	burger	18,08	D	4	Biscuits and cakes	chocolate cake	13,56	E
5	Chocolate products	chocolate	40,17	E	5	Ice cream	vanilla ice cream	17,47	D	5	Biscuits and cakes	strawberry cake	12,89	D
6	Sweets	candy	39,89	D	6	Ice cream	chocolate ice cream	17,47	D	6	Biscuits and cakes	chocolate cake	12,89	D
7	Sweets	candy	39,89	D	7	Sandwiches	burger	16,90	D	7	Biscuits and cakes	chocolate cake	12,89	D
8	Chocolate products	chocolate	39,72	E	8	Sandwiches	burger	16,90	D	8	Biscuits and cakes	chocolate cake	12,89	D
9	Sweets	candy	39,24	D	9	Biscuits and cakes	pastry	16,71	D	9	Biscuits and cakes	éclair	12,89	D
10	Sweets	candy	39,24	D	10	Biscuits and cakes	pastry	16,55	D	10	Biscuits and cakes	chocolate cake	12,89	D
11	Sweets	candy	37,06	D	11	Biscuits and cakes	pastry	16,53	C	11	Biscuits and cakes	pastry	12,86	E
12	Sweets	candy mix	35,41	D	12	Biscuits and cakes	pastry	16,31	E	12	Biscuits and cakes	biscuits	12,38	E
13	Chocolate products	chocolate	35,41	C	13	Sandwiches	burger	16,02	D	13	Biscuits and cakes	biscuits	12,38	E
14	Chocolate products	chocolate	35,35	E	14	Biscuits and cakes	pastry	15,44	C	14	Biscuits and cakes	pastry	12,01	D
15	Chocolate products	chocolate	35,35	E	15	Sandwiches	burger	15,40	D	15	Biscuits and cakes	pastry	12,01	E
16	Sweets	candy mix	35,31	D	16	Pastries	brioche	15,32	D	16	Biscuits and cakes	pastry	12,01	D
17	Sweets	candy mix	34,89	D	17	Pastries	brioche	15,32	D	17	Biscuits and cakes	chocolate cake	11,90	E
18	Sweets	candy mix	34,89	D	18	Ice cream	ice cream	15,12	C	18	Biscuits and cakes	chocolate cake	11,90	E
19	Sweets	candy mix	34,82	D	19	Sandwiches	burger	15,11	D	19	Biscuits and cakes	biscuits	11,90	E
20	Sweets	candy mix	34,68	D	20	Sandwiches	burger	14,92	D	20	Biscuits and cakes	chocolate cake	11,90	E
21	Sweets	candy mix	34,68	D	21	Sandwiches	burger	14,92	D	21	Biscuits and cakes	chocolate cake	11,90	E
22	Sweets	candy mix	34,68	D	22	Biscuits and cakes	pastry	14,91	D	22	Biscuits and cakes	assorted biscuits	11,82	E
23	Sweets	candy mix	34,68	D	23	Biscuits and cakes	macaroon	14,89	D	23	Biscuits and cakes	biscuits	11,82	E
24	Sweets	candy mix	34,68	D	24	Dairy desserts	pastry	14,70	C	24	Biscuits and cakes	biscuits	11,82	E
25	Sweets	candy mix	34,68	D	25	Dairy desserts	pastry	14,70	C	25	Biscuits and cakes	biscuits	11,75	E
26	Sweets	candy mix	34,68	D	26	Biscuits and cakes	pastry	14,69	D	26	Biscuits and cakes	strawberry cake	11,70	D
27	Sweets	candy mix	34,68	D	27	Sandwiches	sandwich	14,68	D	27	Biscuits and cakes	Japaneese cake	11,70	D
28	Ice cream	ice cream	34,37	D	28	Biscuits and cakes	raspberry pastry	14,39	D	28	Biscuits and cakes	pastry	11,69	D
29	Ice cream	vanilla ice cream	34,06	C	29	Biscuits and cakes	brioche	14,21	D	29	Biscuits and cakes	pastry	11,59	D
30	Sweets	candy	33,69	D	30	Biscuits and cakes	pastry	14,20	C	30	Biscuits and cakes	pastry	11,59	D
31	Sweets	candy mix	33,23	D	31	Dairy desserts	coco mousse	14,15	C	31	Biscuits and cakes	éclair	11,59	D
32	Sweets	candy	32,95	D	32	Sandwiches	burger	14,12	D	32	Biscuits and cakes	éclair	11,59	D
33	Sweets	candy	32,95	D	33	Biscuits and cakes	strawberry pastry	14,10	C	33	Biscuits and cakes	pastry	11,44	D

Continued

Cluster 1: dyes and glazing agents mostly used in sweets					Cluster 2: wide range of additives mostly used in sandwiches and sugary desserts					Cluster 3: stabilizers and emulsifiers mostly used in biscuits and cakes				
Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score	Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score	Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score
34	Sweets	candy	32,95	D	34	Biscuits and cakes	pastry	14,09	D	34	Biscuits and cakes	chocolate cake	11,32	D
35	Sweets	candy	32,82	E	35	Ice cream	baked Alaska	13,99	D	35	Biscuits and cakes	chocolate cake	11,32	D
36	Sweets	candy	32,32	E	36	Ice cream	fruit ice cream	13,92	D	36	Biscuits and cakes	chocolate cake	11,32	D
37	Chocolate products	chocolate	32,10	E	37	Sandwiches	fish burger	13,86	D	37	Biscuits and cakes	éclair	11,21	D
38	Sweets	candy	31,92	D	38	Ice cream	fruit ice cream	13,78	C	38	Biscuits and cakes	éclair	11,21	D
39	Sweets	candy mix	31,64	D	39	Dairy desserts	lemon entremets	13,72	E	39	Biscuits and cakes	chocolate cake	11,21	D
40	Sweets	candy	31,23	D	40	Biscuits and cakes	pastry	13,60	D	40	Biscuits and cakes	chocolate cake	11,21	D
41	Chocolate products	chocolate	31,22	D	41	Other	pastry	13,56	D	41	Biscuits and cakes	chocolate cake	11,18	E
42	Chocolate products	chocolate	30,81	E	42	Biscuits and cakes	pastry	13,52	D	42	Biscuits and cakes	biscuits	11,09	C
43	Sweets	candy mix	30,28	C	43	Sandwiches	burger	13,51	D	43	Biscuits and cakes	chocolate cake	11,06	E
44	Sweets	candy	29,78	E	44	Sandwiches	sandwich	13,44	D	44	Biscuits and cakes	pastry	10,82	C
45	Sweets	candy mix	29,56	D	45	Biscuits and cakes	pastry	13,40	D	45	Biscuits and cakes	pastry	10,82	D
46	Sweets	candy	28,96	E	46	Sandwiches	sandwich	13,36	D	46	Biscuits and cakes	pastry	10,82	C
47	Chocolate products	chocolate	28,96	E	47	Sandwiches	chicken sandwich	13,36	D	47	Biscuits and cakes	pastry	10,82	D
48	Biscuits and cakes	biscuits	28,60	D	48	Fish and seafood	fish salad	13,35	C	48	Biscuits and cakes	pastry	10,69	E
49	Sweets	candy	28,54	D	49	One-dish meals	crepe	13,28	D	49	Biscuits and cakes	pastry	10,69	E
50	Sweets	candy	28,29	D	50	Pastries	brioche	13,23	D	50	Biscuits and cakes	pastry	10,69	E
Cluster 4: sweeteners mostly used in sugar-free chewing gums and artificially sweetened beverages					**Cluster 5: flavor enhancers additives mostly used in instant noodles and other umami-tasting foods**					**Cluster 6: preservatives and antioxidants mostly used in processed meat**				
Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score	Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score	Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score
1	Sweets	chewing gum with sweeteners	49,23	B	1	One-dish meals	instant noodles	35,75	E	1	One-dish meals	pork macaroni gratin	19,95	C
2	Sweets	chewing gum with sweeteners	49,23	B	2	One-dish meals	instant noodles	33,48	C	2	One-dish meals	endive gratin with pork	19,95	C
3	Sweets	chewing gum with sweeteners	48,53	D	3	One-dish meals	instant noodles	33,27	C	3	Processed meat	diced ham	19,48	D
4	Sweets	chewing gum with sweeteners	48,53	B	4	One-dish meals	instant noodles	32,76	C	4	Sandwiches	croque-monsieur	19,38	D
5	Sweets	chewing gum with sweeteners	48,53	B	5	One-dish meals	instant noodles	32,53	C	5	Pizzas pies and quiches	quiche with ham	18,61	D
6	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	6	One-dish meals	instant noodles	32,53	C	6	Pizzas pies and quiches	quiche with ham	18,61	D
7	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	7	One-dish meals	instant noodles	31,83	E	7	Pizzas pies and quiches	quiche with ham	18,61	D
8	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	8	One-dish meals	instant noodles	31,41	C	8	Processed meat	diced ham	18,18	D
9	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	9	One-dish meals	instant noodles	31,32	C	9	Pizzas pies and quiches	quiche with ham	17,76	D
10	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	10	One-dish meals	instant noodles	31,32	C	10	One-dish meals	sauerkraut	17,55	D

Continued

Cluster 4: sweeteners mostly used in sugar-free chewing gums and artificially sweetened beverages					Cluster 5: flavor enhancers additives mostly used in instant noodles and other umami-tasting foods					Cluster 6: preservatives and antioxidants mostly used in processed meat				
Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score	Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score	Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score
11	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	11	One-dish meals	instant noodles	31,20	C	11	One-dish meals	cassoulet	17,55	B
12	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	12	One-dish meals	instant noodles	31,20	C	12	Processed meat	sauerkraut	17,55	D
13	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	13	One-dish meals	instant noodles	30,69	C	13	One-dish meals	Cantonese rice with ham	17,02	D
14	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	D	14	One-dish meals	instant noodles	30,69	C	14	Pizzas pies and quiches	quiche with ham	16,24	B
15	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	15	One-dish meals	instant noodles	29,28	C	15	Pizzas pies and quiches	quiche with ham	15,96	D
16	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	16	One-dish meals	instant noodles	29,25	C	16	Pizzas pies and quiches	quiche with ham	15,96	D
17	Other	chewing gum with sweeteners	46,59	C	17	One-dish meals	instant noodles	29,25	C	17	Pizzas pies and quiches	quiche with ham	15,96	C
18	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	C	18	One-dish meals	instant noodles	29,25	C	18	Pizzas pies and quiches	quiche with ham	15,96	D
19	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	C	19	One-dish meals	instant noodles	28,82	C	19	One-dish meals	crepe with ham	15,83	D
20	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	20	One-dish meals	instant noodles	28,82	C	20	Processed meat	chicken ham	15,81	C
21	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	21	One-dish meals	instant noodles	28,82	C	21	Meat and eggs	turkey ham	15,81	C
22	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	22	One-dish meals	instant noodles	28,08	C	22	Processed meat	chicken ham	15,81	C
23	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	23	Other	dried broth	27,61	D	23	Meat and eggs	pork roulades	15,61	D
24	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	24	One-dish meals	instant noodles	27,49	C	24	Processed meat	sausage	15,61	D
25	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	B	25	One-dish meals	instant noodles	27,40	C	25	Processed meat	sausage	15,61	E
26	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,59	C	26	One-dish meals	instant noodles	27,40	C	26	Processed meat	sausage	15,61	E
27	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,47	B	27	One-dish meals	instant noodles	27,40	C	27	Processed meat	sausage	15,61	E
28	Sweets	chewing gum with sweeteners	46,47	B	28	One-dish meals	instant noodles	27,40	C	28	Processed meat	sausage	15,61	E
29	Sweets	chewing gum with sweeteners	45,78	B	29	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	29	Processed meat	sausage	15,61	E
30	Sweets	chewing gum with sweeteners	44,54	B	30	One-dish meals	instant noodles	26,98	E	30	Processed meat	sausage	15,61	D
31	Sweets	chewing gum with sweeteners	43,79	B	31	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	31	Processed meat	sausage	15,61	E
32	Sweets	chewing gum with sweeteners	43,79	B	32	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	32	Processed meat	sausage	15,61	D
33	Sweets	chewing gum with sweeteners	43,79	B	33	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	33	Processed meat	sausage	15,61	D
34	Sweets	chewing gum with sweeteners	43,79	B	34	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	34	Processed meat	sausage	15,61	E

Continued

Cluster 4: sweeteners mostly used in sugar-free chewing gums and artificially sweetened beverages					Cluster 5: flavor enhancers additives mostly used in instant noodles and other umami-tasting foods					Cluster 6: preservatives and antioxidants mostly used in processed meat				
Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score	Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score	Product n°	Food group	Generic name	Cluster score	Nutri-Score
35	Sweets	chewing gum with sweeteners	43,09	B	35	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	35	Processed meat	sausage	15,48	E
36	Sweets	chewing gum with sweeteners	42,94	C	36	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	36	One-dish meals	delicatessen product	15,48	D
37	Sweets	chewing gum with sweeteners	41,20	B	37	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	37	Meat and eggs	cooked chicken slices	15,22	E
38	Sweets	chewing gum with sweeteners	41,20	B	38	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	38	Processed meat	sausage	15,18	B
39	Sweets	chewing gum with sweeteners	41,20	C	39	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	39	Processed meat	sausage	15,18	D
40	Sweets	chewing gum with sweeteners	40,30	B	40	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	40	Processed meat	turkey ham	14,87	D
41	Sweets	chewing gum with sweeteners	39,81	B	41	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	41	One-dish meals	tandoori chicken	14,87	D
42	Sweets	chewing gum with sweeteners	39,64	B	42	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	42	Sandwiches	croque-monsieur	14,87	C
43	Sweets	chewing gum with sweeteners	39,64	B	43	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	43	Cereals	ready to eat pastas with ham	14,78	D
44	Sweets	chewing gum with sweeteners	39,64	B	44	One-dish meals	instant noodles	26,98	D	44	Processed meat	delicatessen product	14,77	C
45	Sweets	chewing gum with sweeteners	39,60	B	45	One-dish meals	instant noodles	26,98	C	45	Processed meat	delicatessen product	14,77	D
46	Sweets	chewing gum with sweeteners	39,60	B	46	One-dish meals	instant noodles	26,78	C	46	Meat and eggs	rabbit roulades	14,62	D
47	Sweets	chewing gum with sweeteners	39,48	B	47	One-dish meals	instant noodles	26,78	C	47	Meat and eggs	rabbit roulades	14,62	D
48	Sweets	chewing gum with sweeteners	39,48	B	48	One-dish meals	instant noodles	26,78	C	48	One-dish meals	delicatessen product	14,44	D
49	Sweets	chewing gum with sweeteners	39,48	B	49	One-dish meals	instant noodles	26,78	C	49	One-dish meals	ham cake	14,24	D
50	Sweets	chewing gum with sweeteners	39,48	B	50	One-dish meals	instant noodles	26,75	C	50	Processed meat	turkey ham	14,24	D

Table 1. Foods and beverage items most representative of each cluster of food additives, Open Food Facts database, France 2019*. *This table displays the 50 food or beverage items with the highest score (synthetic cluster variable) for each of the 6 food additive clusters. Details on food additive clusters are available in Appendix 8. All food products in this table were categorized as NOVA "4".

percentile) were one-dish meals (mostly instant noodles) and appetizers (mostly salted crisps). The distribution of their Nutri-Score was 4.3% A, 10.8% B, 21.5% C, 42.1% D, 21.3% E and their repartition across NOVA categories was 1.3% 1, 0.2% 2, 1.9% 3 and 96.6% 4.

Cluster 6: preservatives and antioxidants mostly used in processed meat (n = 11 food additives). This cluster is mostly represented by sodium nitrite, sodium erythorbate, sodium ascorbate, triphosphates and sodium acetates. Sodium nitrite is a preservative used in a wide variety of processed meat. It can be used with sodium erythorbate, which increases the rate at which nitrite reduces to nitric oxide. Foods most representative of this cluster (99th percentile) were processed meat and one-dish meals containing processed meat. The distribution of their Nutri-Score was 2.8% A, 9.1% B, 20.2% C, 42.5% D, 25.4% E and their repartition across NOVA categories was 0.8% 3, and 99.2% 4.

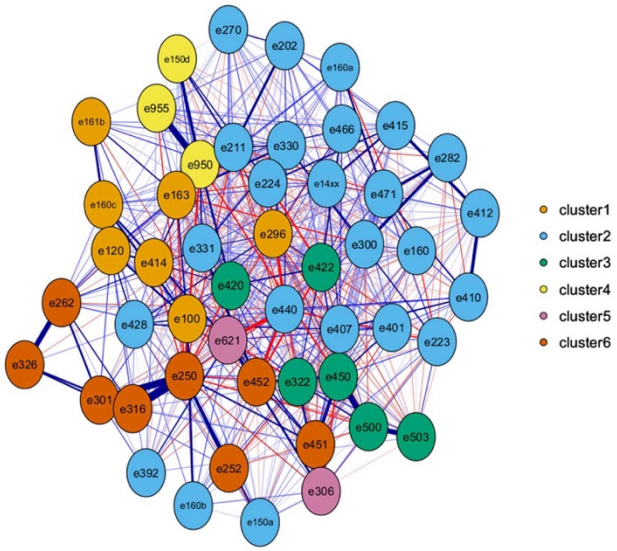


Figure 6. Network of food additives frequently co-occurring in food products generated by eLasso method, Open Food Facts database, France 2019.

Discussion

This paper provides for the first time an overview of the presence and co-occurrences of food additives in 126,556 packaged food products available on the French food market. Food additives were present in 53.8% of products and covered a wide variety of categories illustrating their widespread use in French manufactured products. More than 10% of products contained 5 or more food additives. We identified 6 clusters of food additives frequently co-occurring in food products that were confirmed by network analysis and which corresponded to additives typically found in sweets, sandwiches & sugary desserts, biscuits & cakes, sugar-free chewing-gums & artificially sweetened beverages, instant noodles & other umami-tasting foods, and processed meat. The most frequently used food additives were citric acid, lecithins and modified starches (>10,000 products). Other additives of the top 50 were: sodium nitrite, potassium nitrate, carrageenan, monosodium glutamate, sulfite ammonia caramel, acesulfame K, sucralose, (di/tri/poly)phosphates, mono- and diglycerides of fatty acids, potassium sorbate, cochineal, potassium metabisulphite, sodium alginate, bixin and sodium carboxymethylcellulose.

A recent study by the French food observatory "*Observatoire de l'Alimentation*" (Oqali) evaluated the frequency of use of certain food additives and the evolution between 2012 and 2018 in a selection of food products[61]. The most frequently used additives where consistent with our study (e.g. citric acid, modified starches and lecithins in the top 3; acesulfame K as the most used sweetener). Their report suggests a diminution of the use of food additives since 2012 in half of the food categories studied, but an increase in some food additives such as carotenoids used as colors but also some artificial sweeteners (sorbitol syrup, sucralose in sweet beverages), and sulfites in aperitive products and salsas. Our study was based on a larger sample of manufactured products present on the French market (126,556 vs 30,125) and covered all food groups, whereas some categories such as sweets, chewing gums, and confectionary were not analyzed in the Oqali report.

For several frequently used additives (i.e. pertaining to the "top 50" in the present study), potential adverse health effects have been suggested in *in-vivo/in-vitro*, and - more rarely - epidemiological studies. For instance, sodium nitrite and potassium nitrate (e250/e252, 7144/1579 food products, respectively) have been associated in prospective cohorts with all-cause mortality (nitrates/nitrites from preserved/processed meat)[23], and gastric and pancreatic cancers[21,22]. Phosphates have been associated with vascular effects (e.g. endothelial dysfunction and vascular calcification) in experimental studies among humans[35,36]. Monosodium glutamate (e621, 2021 products) might have patho-physiological and toxicological effects on human health[25,27] and was associated with overweight in a prospective cohort[26]. Sulfites (among which potassium metabisulphite, e224, 1364 products) have been associated with alteration of the gut and mouth microbiome *in vitro* at concentrations considered as safe for food[62]. Nonnutritive sweeteners such as acesulfame K, sucralose and aspartame (e950/e955/e951, 1283/1161/669 products, respectively) still have controversial effects on human cardiometabolic health and adiposity[30] and have been linked with hematopoietic neoplasia and gut microbiota alteration in experimental studies on rodents[31–34]. Sulfite ammonia caramel (e150d, 913 products), present in almost every cola, might carry 4-methylimidazole (4-MEI) defined as possibly carcinogenic to humans by the International Agency for Research on Cancer, IARC[40,41]. Carrageenan (e407, 5322 products) has been linked to fasting hyperglycemia and with exacerbated glucose

intolerance and hyperlipidemia without effect on weight among mice[24]. Carboxymethylcellulose (e466, 891 products) has been associated with changes in microbiota composition, intestinal inflammation and metabolic syndrome (*in-vivo*)[37,63–65], pro-inflammation (*in-vivo*, *ex-vivo*)[66–69] and promotion of tumor development (*in-vivo*)[38]. Finally, an experimental study among humans suggests a link between lecithins (e322, 13102 products) and coronary artery disease through the production of a proatherosclerotic metabolite, trimethylamine-N-oxide (TMAO)[70]. On the other hand, some food additives could be candidates for beneficial long-term health effects. For instance, bixin (e160b, 1316 products) has shown reduction of postprandial inflammatory and oxidative stress responses to high-calorie meals in a human randomized-controlled trial[71]. Furthermore, ascorbic acid (e300, 7919 products) used as an antioxidant might beneficially contribute to total ascorbic acid intake, as suggested by EFSA combined exposure assessment[72]). Also, some food additives such as extracts of rosemary (e392, 1055 products) could also be of interest as many of their components are phenolic acids. Finally, sodium alginate (e401, 1032 products) has been suggested to improve liver steatosis, insulin resistance, chronic inflammation, and oxidative stress, preventing the development of liver tumorigenesis among obese and diabetic mice[73]. Contrasted health effects have been suggested in experimental data for modified starches. For instance, distarch phosphate (e1412) and hydroxypropyl-distarch phosphate (e1442) showed potential beneficial effects on postprandial glycaemia and insulin response in human trials[74,75]. In contrast, maize hydroxypropylated distarch phosphate (e1442) promoted a less varied microbiota in faeces of healthy infant donors of 2–3 months of age[76].

The two methods used to identify food additives frequently co-occurring in food products were complementary. In the IsingFit methods, the edges in a network represent conditional dependencies: if there is an edge between additive X1 and X2, they are related even after controlling for all other connections in the network. If two variables X2 and X3 are not connected in the network representation, it means that they are not directly related, but they might be correlated by sharing connections with other variables in the network. When conditioned on all other variables, the relationship between X2 and X3 disappears — it is explained away by the other variables. On the other side, the ClustOfVar method groups together variables which are strongly related to each other (directly or indirectly) and does not adjust for other variables as this is not the aim of a clustering method. Despite small discrepancies due to these methodological differences, the two methods provided overall consistent results, as highlighted when the network obtained by *eLasso* was colored according to the clusters generated by the ClustOfVar method (Fig. 6).

Each food additive cluster occurred in several broad food sectors. Among the 6 clusters of food additives frequently co-occurring in food products identified in the present study, 2 clusters were found mostly in salty products (instant noodles and processed meat) and 4 clusters occurred mainly in sweet products (sweets, sandwiches & sugary desserts, sugar-free chewing-gums & artificially sweetened beverages, and biscuits & cakes). The additives that constituted each cluster had sometimes complementary functional properties. For instance in cluster 3, main food additives where sodium carbonate (e500), diphosphates (e450), ammonium carbonates (e503) and glycerol (e422) which are widely used in biscuits and cakes as acidity regulators, stabilizers and emulsifiers.

More than 10% of manufactured products contained 5 or more additives. Thus, consumers are regularly exposed to mixtures of food additives, but this multiple exposure has rarely been studied in the literature. For instance, the 3 first food additives of cluster 3 (sodium carbonate (e500), diphosphates (e450) and lecithins (e322)) co-occur in 1667 products, mostly biscuits. Also, the cumulative exposure to the 3 first food additives of cluster 4 (acesulfame K (e950), aspartame (e951) and xylitol (e967)) could be of interest as these three additives co-occur in 87 products in our study sample, among which some very popular sugar-free chewing-gums.

So far, detailed information on potential cocktail effects is lacking but several studies started to suggest interactions and synergies between food additives. For example, mixes of colorings with sodium benzoate (e211) were associated with increased hyperactivity in 3-year-old and 8/9-year-old children[45]. Neurotoxic effects were also observed between combinations of brilliant blue (e133) with L-glutamic acid (e620), and quinoline yellow (e104) with aspartame (e951) *in vitro*[46] and a mixture of food coloring additives increased oxidative stress in rats[47]. Future prospective studies and experimental research should investigate the effects of chronic exposures to these cocktails of food additives, as consumed in real life.

Strengths of our study included the large number of food and beverage items displayed by the Open Food Facts database and the originality of the cluster and network-based statistical approach applied to depict the food additives frequently co-occurring in food products. Conversely, some limitations should be acknowledged. First, the collaborative Open Food Facts database does not exhaustively cover all industrial food items available on the French market. Such exhaustive formulation database does not exist so far. However, it provides an extensive coverage with nearly 130,000 complete references of different products, and its crowdsourced nature by consumers guarantees the fact that all frequently consumed products are registered. Second, as any contributor-based data, some errors in food composition may not be excluded and some formulation data may have evolved since their entry in the database. However, despite the fact that the information is contributor-based, errors are minimized by performant text and picture recognition algorithms allowing automated checks. Besides, systematic control campaigns including random sampling and checking of food products as well as update of information (taking into account reformulations) are regularly performed. Moreover, an increasing number of manufacturers regularly implement their validated data directly in the system. Third, this study focused on the presence/absence of additives in food products, without data on the doses of additives used. Such information is not mandatory on food labels in the current regulation. Using the relative position of additives in the ingredient list would provide very little information on the real additive amounts. Indeed, additives are generally all mentioned at the end of the ingredient list since their amounts are much lower than main ingredients (flour, sugar, etc.). Regarding relative amounts between additives, ingredient list would bring no information for all food products with only one additive (i.e. 33% of products containing additives). Besides, even if the order of additives in the ingredients' list is similar between two food products, it may represent very different absolute amounts of additives in the two products. However, the paradigm "*the dose makes the poison*" is currently being challenged in toxicology, with effects

at very low doses suggested for many chemical substances. Thus, the information on presence/absence of additives is already interesting in itself. Next, the Open Food Facts database does not provide information on sales, so it was not possible to weight the analysis according to purchase volumes or frequency. To obtain a complete picture of mixtures of food additives frequently ingested, the next step will be to merge the present composition data with detailed consumption data (which is even more accurate than sales data at the individual level). Finally, on food packaging, the detail on the type of modified starch is often not specified and only the broad category "modified starch" is mentioned. Thus, the number of products containing each of the specific modified starches may be underestimated in the database.

This study illustrates the widespread of food additives in foods available on the French market and allowed us to identify 6 clusters of frequently co-occurring food additives. It is important that this type of industrial food composition database remains open-access and freely available to guarantee the transparency for the consumers and for public researchers and stakeholders, making it possible to monitor the trends in food additive use and to perform etiological research. To concretely expand etiological research on food additives and health, doses of additives should also be made available in complete transparency. As a key perspective of this study, our research team is currently launching a large-scale program on chronic exposure to mixtures of food additives and health that will notably rely on the NutriNet-Santé cohort[77], in which commercial names and brands of industrial products consumed are reported by the participants through detailed and repeated dietary records, which is crucial for an accurate evaluation of exposure at the individual level, due to the high variability in additive composition between brands for a similar type of product. Within this framework, we have planned different strategies to collect quantitative information on food additive content, including ad hoc laboratory assays of strategic additives in specific food matrixes and pro-active collection of dose data from manufacturers. In the meanwhile and following the precautionary principle, French health authorities recommend to limit the consumption of ultra-processed foods and, in practice, to choose food products with a better nutritional quality (as scored by the Nutri-Score) and with no or as few additives as possible.

Received: 26 November 2019; Accepted: 13 February 2020;
Published online: 04 March 2020

References

1. Monteiro, C. A. *et al*. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutrition* (2018).
2. Adams, J. & White, M. Characterisation of UK diets according to degree of food processing and associations with socio-demographics and obesity: cross-sectional analysis of UK National Diet and Nutrition Survey (2008–12). *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* **12**, 160 (2015).
3. Steele, E. M. *et al*. Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*. **6**, e009892 (2016).
4. Moubarac, J.-C., Batal, M., Louzada, M. L., Martinez Steele, E. & Monteiro, C. A. Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. *Appetite*. **108**, 512–520 (2017).
5. Poti, J. M., Mendez, M. A., Ng, S. W. & Popkin, B. M. Is the degree of food processing and convenience linked with the nutritional quality of foods purchased by US households? *Am. J. Clin. Nutr.* **101**, 1251–1262 (2015).
6. Slimani, N. *et al*. Contribution of highly industrially processed foods to the nutrient intakes and patterns of middle-aged populations in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur. J. Clin. Nutr.* **63**(Suppl 4), S206–225 (2009).
7. ANSES. *Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3 (INCA 3)*. (2017).
8. Mendonca, R. D. *et al*. Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* **104**, 1433–1440 (2016).
9. Mendonca, R. D. *et al*. Ultra-Processed Food Consumption and the Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project. *Am. J. Hypertens.* **30**, 358–366 (2017).
10. Fiolet, T. *et al*. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*. k322, https://doi.org/10.1136/bmj.k322 (2018).
11. Schnabel, L. *et al*. Association Between Ultra-Processed Food Consumption and Functional Gastrointestinal Disorders: Results From the French NutriNet-Santé Cohort. *Am. J. Gastroenterol.* **113**, 1217–1228 (2018).
12. Schnabel, L. *et al*. Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. *JAMA Intern Med*, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7289 (2019).
13. Adjibade, M. *et al*. The Inflammatory Potential of the Diet Is Associated with Depressive Symptoms in Different Subgroups of the General Population. *J.Nutr.* **147**, 879–887 (2017).
14. Srour, B. *et al*. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ* **365**, l1451 (2019).
15. Rico-Campà, A. *et al*. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ* **365**, l1949 (2019).
16. Kim, H., Hu, E. A. & Rebholz, C. M. Ultra-processed food intake and mortality in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III 1988-1994). *Public. Health Nutr.* **22**, 1777–1785 (2019).
17. Monteiro, C. A., Cannon, G., Lawrence, M., Costa Louzada, M. L. da & Pereira Machado, P. Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system. *Rome, FAO* (2019).
18. Hall, K. D. *et al*. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab.* **30**, 67–77.e3 (2019).
19. Database on Food Additives. https://webgate.ec.europa.eu/foods_system/main/?sector=FAD&auth=SANCAS.
20. European Food Safety Authority. Food Additives. *European Food Safety Authority* https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-additives.
21. Song, P., Wu, L. & Guan, W. Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients* **7**, 9872–9895 (2015).
22. Quist, A. J. L. *et al*. Ingested nitrate and nitrite, disinfection by-products, and pancreatic cancer risk in postmenopausal women. *Int. J. Cancer* **142**, 251–261 (2018).
23. Etemadi, A. *et al*. Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: population based cohort study. *BMJ* **357**, j1957 (2017).
24. Bhattacharyya, S., O-Sullivan, I., Katyal, S., Unterman, T. & Tobacman, J. K. Exposure to the common food additive carrageenan leads to glucose intolerance, insulin resistance and inhibition of insulin signalling in HepG2 cells and C57BL/6J mice. *Diabetologia.* **55**, 194–203 (2012).

25. Ataseven, N., Yüzbaşıoğlu, D., Keskin, A. Ç. & Ünal, F. Genotoxicity of monosodium glutamate. *Food Chem. Toxicol.* **91**, 8–18 (2016).
26. He, K. *et al*. Consumption of monosodium glutamate in relation to incidence of overweight in Chinese adults: China Health and Nutrition Survey (CHNS). *Am. J. Clin. Nutr.* **93**, 1328–1336 (2011).
27. Chakraborty, S. P. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol. Mech. Methods* **29**, 389–396 (2019).
28. Hagiwara, A. *et al*. A thirteen-week oral toxicity study of annatto extract (norbixin), a natural food color extracted from the seed coat of annatto (Bixa orellana L.), in Sprague–Dawley rats. *Food Chem. Toxicol.* **41**, 1157–1164 (2003).
29. Uysal, H., Semerdöken, S., Çolak, D. A. & Ayar, A. The hazardous effects of three natural food dyes on developmental stages and longevity of *Drosophila melanogaster*. *Toxicol. Ind. Health.* **31**, 624–629 (2015).
30. Azad, M. B. *et al*. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ.* **189**, E929–E939 (2017).
31. Bandyopadhyay, A., Ghoshal, S. & Mukherjee, A. Genotoxicity Testing of Low-Calorie Sweeteners: Aspartame, Acesulfame-K, and Saccharin. *Drug. Chem. Toxicol.* **31**, 447–457 (2008).
32. Suez, J. *et al*. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* **514**, 181–186 (2014).
33. Soffritti, M. *et al*. Sucralose administered in feed, beginning prenatally through lifespan, induces hematopoietic neoplasias in male swiss mice. *Int. J. Occup. Env. Health* **22**, 7–17 (2016).
34. Abou-Donia, M. B., El-Masry, E. M., Abdel-Rahman, A. A., McLendon, R. E. & Schiffman, S. S. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. *J. Toxicol. Environ. Health Part. A* **71**, 1415–1429 (2008).
35. Ritz, E., Hahn, K., Ketteler, M., Kuhlmann, M. K. & Mann, J. Phosphate additives in food-a health risk. *Dtsch. Arztebl Int.* **109**, 49–55 (2012).
36. McCarty, M. F. & DiNicolantonio, J. J. Bioavailable dietary phosphate, a mediator of cardiovascular disease, may be decreased with plant-based diets, phosphate binders, niacin, and avoidance of phosphate additives. *Nutr.* **30**, 739–747 (2014).
37. Chassaing, B. *et al*. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature.* **519**, 92–96 (2015).
38. Viennois, E., Merlin, D., Gewirtz, A. T. & Chassaing, B. Dietary Emulsifier-Induced Low-Grade Inflammation Promotes Colon Carcinogenesis. *Cancer Res.* **77**, 27–40 (2017).
39. Viennois, E. & Chassaing, B. First victim, later aggressor: How the intestinal microbiota drives the pro-inflammatory effects of dietary emulsifiers? *Gut Microbes.* **9**, 289–291 (2018).
40. Smith, T. J. S. *et al*. Caramel Color in Soft Drinks and Exposure to 4-Methylimidazole: A Quantitative Risk Assessment. *PLoS One* **10** (2015).
41. International Agency for Research on Cancer. 4-Methylimidazole. In IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. vol. 101: Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water, pp. 447–459. (2013).
42. Bettini, S. *et al*. Food-grade TiO2 impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Sci. Rep.* **7**, 40373 (2017).
43. Sasaki, Y. F. *et al*. The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. *Mutat. Res.* **519**, 103–119 (2002).
44. Leo, L. *et al*. Occurrence of azo food dyes and their effects on cellular inflammatory responses. *Nutrition.* **46**, 36–40 (2018).
45. McCann, D. *et al*. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* **370**, 1560–1567 (2007).
46. Lau, K., McLean, W. G., Williams, D. P. & Howard, C. V. Synergistic interactions between commonly used food additives in a developmental neurotoxicity test. *Toxicol. Sci.* **90**, 178–187 (2006).
47. Başak, K. *et al*. Does maternal exposure to artificial food coloring additives increase oxidative stress in the skin of rats? *Hum. Exp. Toxicol.* **36**, 1023–1030 (2017).
48. Stevens, L. J. *et al*. Mechanisms of behavioral, atopic, and other reactions to artificial food colors in children. *Nutr. Rev.* **71**, 268–281 (2013).
49. Chen, Z. *et al*. Combined effect of titanium dioxide nanoparticles and glucose on the cardiovascular system in young rats after oral administration. *J Appl Toxicol*, https://doi.org/10.1002/jat.3750 (2018).
50. Amchova, P., Kotolova, H. & Ruda-Kucerova, J. Health safety issues of synthetic food colorants. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **73**, 914–922 (2015).
51. Codex General Standard for Food Additives (GSFA, Codex STAN 192-1995). http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCODEX%2BSTAN%2B192-1995%252FCXS_192e.pdf (2018).
52. Julia, C. *et al*. Application of the British Food Standards Agency nutrient profiling system in a French food composition database. *Br.J Nutr.* **112**, 1699–1705 (2014).
53. Chavent, M., Kuentz-Simonet, V., Liquet, B. & Saracco, J. ClustOfVar: An R Package for the Clustering of Variables. *J. Stat. Softw.* **50**, 1–16 (2012).
54. Kiers, H. A. L. Simple structure in component analysis techniques for mixtures of qualitative and quantitative variables. *Psychometrika* **56**, 197–212 (1991).
55. van Borkulo, C. D. *et al*. A new method for constructing networks from binary data. *Sci. Rep.* **4**, 5918 (2014).
56. Julia, C., Etilé, F. & Hercberg, S. Front-of-pack Nutri-Score labelling in France: an evidence-based policy. *Lancet Public. Health* **3**, e164 (2018).
57. Egnell, M., Hercberg, S. & Julia, C. Development and validation of the Nutri-Score A colour-coded summary front-of-pack nutrition label. *eFOOD Lab_International* (2019).
58. Monteiro, C. A. *et al*. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* 1–13, https://doi.org/10.1017/S1368980017000234 (2017).
59. Monteiro, C. A. *et al*. *NOVA. star. shines bright.* **1**(7), 28–38 (2016).
60. Moubarac, J.-C., Parra, D. C., Cannon, G. & Monteiro, C. A. Food Classification Systems Based on Food Processing: Significance and Implications for Policies and Actions: A Systematic Literature Review and Assessment. *Curr. Obes. Rep.* **3**, 256–272 (2014).
61. Oqali. Bilan et évolution de l'utilisation des additifs dans les produits transformés. (2019).
62. Irwin, S. V., Fisher, P., Graham, E., Malek, A. & Robidoux, A. Sulfites inhibit the growth of four species of beneficial gut bacteria at concentrations regarded as safe for food. *PLOS ONE* **12**, e0186629 (2017).
63. Holder, M. K. & Chassaing, B. Impact of food additives on the gut-brain axis. *Physiol. Behav.* **192**, 173–176 (2018).
64. Zinöcker, M. K. & Lindseth, I. A. The Western Diet-Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. *Nutrients* **10** (2018).
65. Roca-Saavedra, P. *et al*. Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota-a review. *J. Physiol. Biochem.* **74**, 69–83 (2018).
66. Chassaing, B., Van de Wiele, T., De, B. J., Marzorati, M. & Gewirtz, A. T. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression *ex vivo* potentiating intestinal inflammation. *Gut* **66**, 1414–1427 (2017).
67. Viennois, E. & Chassaing, B. First victim, later aggressor: How the intestinal microbiota drives the pro-inflammatory effects of dietary emulsifiers? *Gut Microbes* 1–4, https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1421885 (2018).

68. Swidsinski, A. *et al*. Bacterial overgrowth and inflammation of small intestine after carboxymethylcellulose ingestion in genetically susceptible mice. *Inflamm. Bowel Dis.* **15**, 359–364 (2009).
69. Martino, J. V., Van Limbergen, J. & Cahill, L. E. The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. *Front. Pediatr.* **5**, 96 (2017).
70. Tang, W. H. W. *et al*. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1575–1584 (2013).
71. Roehrs, M. *et al*. Annatto carotenoids attenuate oxidative stress and inflammatory response after high-calorie meal in healthy subjects. *Food Res. Int.* **100**, 771–779 (2017).
72. Scientific Opinion on the re-evaluation of ascorbic acid (E 300). sodium ascorbate (E 301) and calcium ascorbate (E 302) as food additives. *EFSA J.* **13**, 4087 (2015).
73. Miyazaki, T. *et al*. Sodium alginate prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis and liver carcinogenesis in obese and diabetic mice. *Oncotarget* **7**, 10448–10458 (2016).
74. Shimotoyodome, A., Suzuki, J., Kameo, Y. & Hase, T. Dietary supplementation with hydroxypropyl-distarch phosphate from waxy maize starch increases resting energy expenditure by lowering the postprandial glucose-dependent insulinotropic polypeptide response in human subjects. *Br. J. Nutr.* **106**, 96–104 (2011).
75. Stewart, M. & Zimmer, J. A High Fiber Cookie Made with Resistant Starch Type 4 Reduces Post-Prandial Glucose and Insulin Responses in Healthy Adults. *Nutrients* **9**, 237 (2017).
76. González-Bermúdez, C. A., López-Nicolás, R., Peso-Echarri, P., Frontela-Saseta, C. & Martínez-Graciá, C. Effects of different thickening agents on infant gut microbiota. *Food Funct.* **9**, 1768–1778 (2018).
77. Hercberg, S. *et al*. The Nutrinet-Sante Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public. Health.* **10**, 242 (2010).

Acknowledgements

The authors warmly thank the Open Food Facts team and contributors. This work was supported by a PhD grant from Paris 13 University (E. Chazelas), by a Post-doctoral fellowship from the Fondation pour la Recherche Médicale (ARF201809007046, M. Deschasaux), by the French Ministry of Health (DGS Arrêté 29 Novembre 2019), The French National Cancer Institute (INCa_14059) and the European Research Council (ERC CoG ADDITIVES_864219). The authors declare no competing interest and financial relationships with any organization that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work. Researchers were independent from funders. Funders had no role in the study design, the collection, analysis, and interpretation of data, the writing of the report, and the decision to submit the article for publication. Open Food Facts is a non-profit association. The Open food facts data-base is available in open-access: https://world.openfoodfacts.org/data.

Author contributions

E.C. and M.T. Designed the research; S.G. and P.S. coordinated the constitution of the Open Food Facts Database; E.C. Performed statistical analysis; M.T. Supervised statistical analysis; E.C. Drafted the manuscript; M.T. Supervised the writing; E.C., M.D., B.S., E.K.G., C.J., B.A., N.D.P., P.G., S.H., P.L.M., Y.E., P.S., S.G. and M.T. Contributed to the data interpretation and revised each draft for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript. M.T. Had primary responsibility for the final content, she is the guarantor. None of the authors reported a conflict of interest related to the study. The funders had no role in the design, implementation, analysis, or interpretation of the data. The corresponding author (E.C.) attests that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary information is available for this paper at https://doi.org/10.1038/s41598-020-60948-w.

Correspondence and requests for materials should be addressed to E.C.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

© The Author(s) 2020

APPENDIX

Food additives: distribution and co-occurrence in 126 000 food products of the French market.

Eloi Chazelas[*1], *Mélanie Deschasaux*[1], *Bernard Srour*[1], *Emmanuelle Kesse-Guyot*[1], *Chantal Julia*[1,2], *Benjamin Alles*[1], *Nathalie Druesne-Pecollo*[1], *Pilar Galan*[1], *Serge Hercberg*[1,2], *Paule Latino-Martel*[1], *Younes Esseddik*[1], *Fabien Szabo*[1], *Pierre Slamich*[3], *Stephane Gigandet*[3], *Mathilde Touvier*[1]

Affiliations:

[1] *Sorbonne Paris Nord - Paris 13 University, Inserm U1153, Inrae U1125, Cnam, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center – University of Paris (CRESS), Bobigny, France*

[2] *Public Health Department, Avicenne Hospital, AP-HP, Bobigny, France*

[3] *Open Food Facts, France*

***Corresponding author:**

Eloi Chazelas

Sorbonne Paris Nord - Paris 13 University, Inserm U1153, Inrae U1125, Cnam, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center – University of Paris (CRESS)

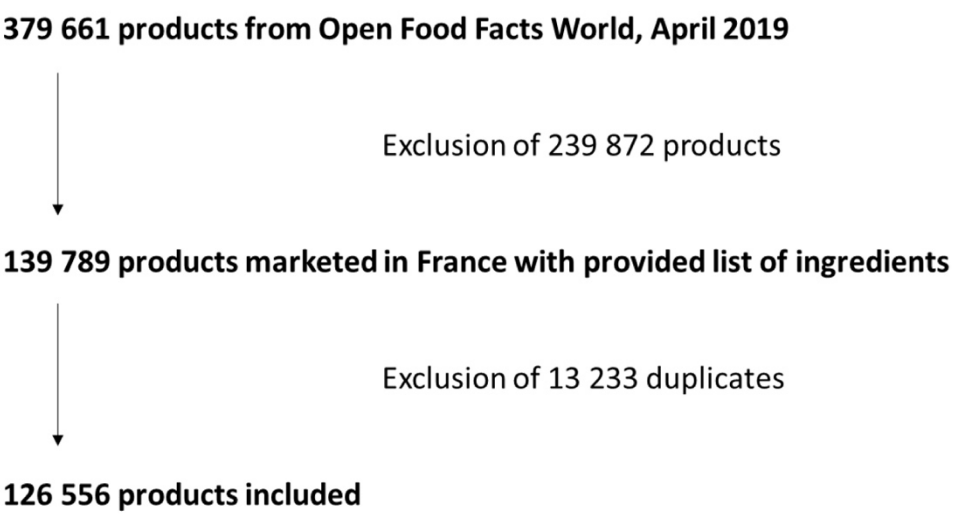
SMBH Paris 13, 74 rue Marcel Cachin F-93017 Bobigny Cedex, France

E-mail: e.chazelas@eren.smbh.univ-paris13.fr

ORCID: 0000-0002-4156-0026

Tel: +33 1 48 38 73 78

Appendix 1: Flowchart



Appendix 2: Description of broad food categories, Open Food Facts database (n=126 556 products), France 2019

Food category	Number of products	Description
Alcoholic beverages	3387	All types of alcoholic beverages
Artificially sweetened beverages	1136	All types of artificially sweetened beverages, including protein mixes with sweeteners and syrups with sweeteners
Fruit juices and nectars	2672	All types of fruit juices and nectars, including 100% fruit juices
Plant-based milk substitutes	603	Soy/almonds/rice drinks, coconut milks, cereal-based drinks
Sweetened beverages	3961	Sodas, sweetened iced teas and coffees, syrups
Unsweetened beverages	3505	Vegetables drinks, coffee and tea
Waters and flavored waters	441	Unsweetened water, still or sparkling
Bread	2379	Bread, toasts, croutons
Breakfast cereals	1839	Sugary sweetened cereals, muesli, oat flakes, puffed cereals, cereal bars
Cereals	4881	Pasta, rice, flour
Legumes	992	Lentils, beans, chikpeas
Potatoes	684	Potatoes, sweet potatoe, plantain banana, igname
One-dish meals	9776	Ready-made meals, composite salads
Pizza pies and quiche	1292	Pizza, vegetable pie, meat pie, quiche
Sandwiches	1001	Sandwich, hamburger, panini
Dressings and sauces	4732	Salad dressing, bechamel sauce, mayonnaise, pesto sauce
Fats	3372	Butter, vegetable oils
Meat and eggs	3560	Beef, lamb, turkey, chicken, duck, rabbit, pork, eggs, kidneys, liver, tripes, beef tongue, blood pudding
Fish and seafood	4443	Salmon, tuna fish, cod, sole, t-burbot, skate, herring, sardines, anchovies, shrimps, scallops, oysters, mussels
Processed meat	5518	Ham, salami, pâté, bacon, sausages
Fruits	3921	Raw and cooked fruits, fruits in syrup, dried fruit
Soups	772	Soups, dry soups, minestrone, broth
Vegetables	4078	Raw and cooked vegetables
Cheese	5443	All types of cheese
Dairy desserts	1973	Batter pudding, mousse, custard, crème brulée, crème caramel, flan, pannacotta, rice puddings
Ice cream	1443	Ice cream, sorbet
Milk and yogurt	4995	Milk, cottage cheese, yogurt
Appetizers	2946	Potatoe chips, crackers
Nuts	901	Salted and unsalted nuts
Salty and fatty products	2612	Savory spreads such as houmous, tzatziki, tarama
Biscuits and cakes	10522	chocolate cakes, cookies, sugary pie, pancakes, clafoutis, biscuits, muffins, gingerbread, meringue, sponge cake, donuts
Chocolate products	4061	Chocolate, chocolate bars, chocolate spread
Pastries	1281	Croissants, chocolate croissants, brioche
Sweets	8792	Jam, honey, sweets, chewing gums
Other	12642	Products that could not be classified (dry tea, instant coffee, spices, aromatic herbs, etc.)

Appendix 3: Description of the ClustOfVar algorithm used for variable clustering

The ClustOfVar algorithm aims at maximizing a homogeneity criterion: clusters are defined as homogeneous when the clustered variables are strongly linked (measured here by correlation ratios) to a central quantitative synthetic variable[1]. The synthetic variable of a cluster is the first principal component of PCAMIX applied to all variables of the cluster. Thus, it is a linear combination of the variables of the cluster[2]. For a given food product, the value of this synthetic variable for cluster$_i$ is directly correlated to the number of food additives of cluster$_i$ present in this food.

As stated in Chavent and colleague's article[1], synthetic variable of a cluster C_k is defined as the quantitative variable c_k the "most linked" to all the variables in C_k:

$$\mathbf{c}_k = \arg\max_{\mathbf{u}\in\mathcal{R}^n} \left\{ \sum_{\mathbf{x}_j \in C_k} r^2_{\mathbf{u},\mathbf{x}_j} + \sum_{\mathbf{y}_j \in C_k} \eta^2_{\mathbf{u}|\mathbf{y}_j} \right\},$$

where r^2 denotes the squared Pearson correlation and η^2 denotes the correlation ratio. More precisely, the correlation ratio measures the part of the variance of u explained by the categories of y_i:

$$\eta^2_{\mathbf{u}|\mathbf{y}_j} = \frac{\sum_{s\in\mathcal{M}_j} n_s(\bar{\mathbf{u}}_s - \bar{\mathbf{u}})^2}{\sum_{i=1}^{n}(u_i - \bar{\mathbf{u}})^2},$$

where n_s is the frequency of category s, $\bar{\mathbf{u}}_s$ is the mean value of **u** calculated on the observations belonging to category s and $\bar{\mathbf{u}}$ is the mean of **u**.

For each cluster, a squared loading is attributed to each additive, corresponding to the correlation ratio between the food additive and the central synthetic variable of the cluster. A bootstrap process was performed to evaluate the stability of the partitions of variables and to determine a suitable number of clusters.

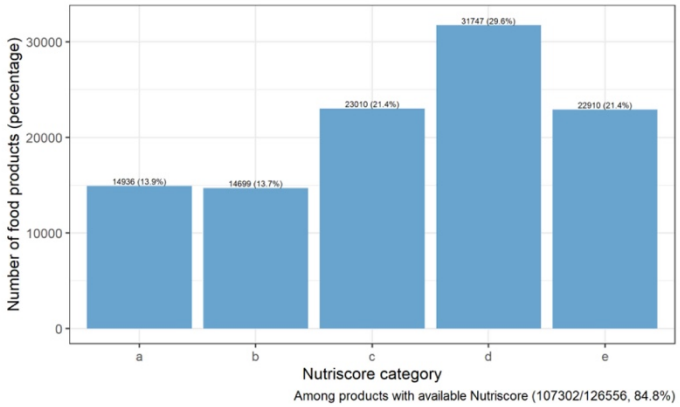
Appendix 4: Description of the R package IsingFit used for network analysis

The R package IsingFit[3] performs network analysis with an approach based on Ising models[4] that aims to estimate two parameters: interaction parameters which represents the strength of the interaction between two variables, and the node parameter, which represents the autonomous disposition of the variable to take the value one, regardless of neighboring variables. These parameters are estimated with logistic regressions, one variable being regressed on all other iteratively, and a ℓ_1 penalty (*lasso*) is applied to the regression parameters. The level of shrinkage depends on the penalty parameter of the lasso, which is determined by the *eLasso* method[3], based on the Extended Bayesian Information Criterion (EBIC)[5]. *eLasso* has proven to be an effective method to estimate networks from binary data, and simulations indicated that the probability of including an edge that is not present in the generating network is very small.

Appendix 5: Categorization of food items of the Open Food Facts database according to their nutritional quality scored by the Foods Standard Agency Nutrient Profilng system (FSAm- NPS)

The Nutri-Score was selected by the French, the Spanish and the Belgian Ministries of Health as the official front-of-pack nutrition label to be implemented in these countries[6]. It is based on a modified version of the British Food Standards Agency Nutrient Profiling System (FSAm-NPS) and allows to categorize food products into 5 colours reflecting their nutritional quality (from A- green: best nutritional quality to E-red lower nutritional quality). It takes into account the content per 100g of energy, saturated fatty acids, sugar, sodium, dietary fibres, proteins and fruit/vegetables[7]: The FSAm-NPS score was available in Open Food Facts for 107302/126556 (84.8%) products and was calculated as follows: points (0–10) are allocated for the content per 100 g in total sugars (g), saturated fatty acids (g), sodium (mg), and energy (kJ) (i.e., nutrients that should be consumed in limited amounts) and can be balanced by opposite points (0–5) allocated for dietary fibres (g), proteins (g), and fruits/vegetables/legumes/nuts (percent) (i.e., nutrients/components that should be promoted). The FSAm-NPS score for each food/beverage is based on a unique discrete continuous scale ranging theoretically from −15 (most healthy) to +40 (least healthy). The detailed algorithm has been published[8].

Distribution of food items according to Nutri-score categories, Open Food Facts database, France 2019



6

Appendix 6: Categorization of food items of the Open Food Facts database according to the NOVA classification

All food and beverage items of the Open Food Facts database were categorized into one of the four food groups in NOVA, a food classification system based on the extent and purpose of industrial food processing[9–11]. NOVA groups were as follows: "unprocessed or minimally processed foods" (fresh, dried, grounded, chilled, frozen, pasteurized or fermented staple foods such as fruits, vegetables, pulses, rice, pasta, eggs, meat, fish or milk), "processed culinary ingredients" (salt, vegetable oils, butter, sugar and other substances extracted from foods and used in kitchens to transform unprocessed or minimally processed foods into culinary preparations), "processed foods" (canned vegetables with added salt, sugar-coated dry fruits, meat products only preserved by salting, cheeses and freshly made unpackaged breads, and other products manufactured with the addition of salt, sugar or other substances of the "processed culinary ingredients" group), and "ultra-processed foods" (i.e. products which undergo industrial processes notably include hydrogenation, hydrolysis, extruding, moulding, reshaping, and pre-processing by frying. Flavouring agents, colours, emulsifiers, humectants, non-sugar sweeteners and other cosmetic additives are often added to these products to imitate sensorial properties of unprocessed or minimally processed foods and their culinary preparations).

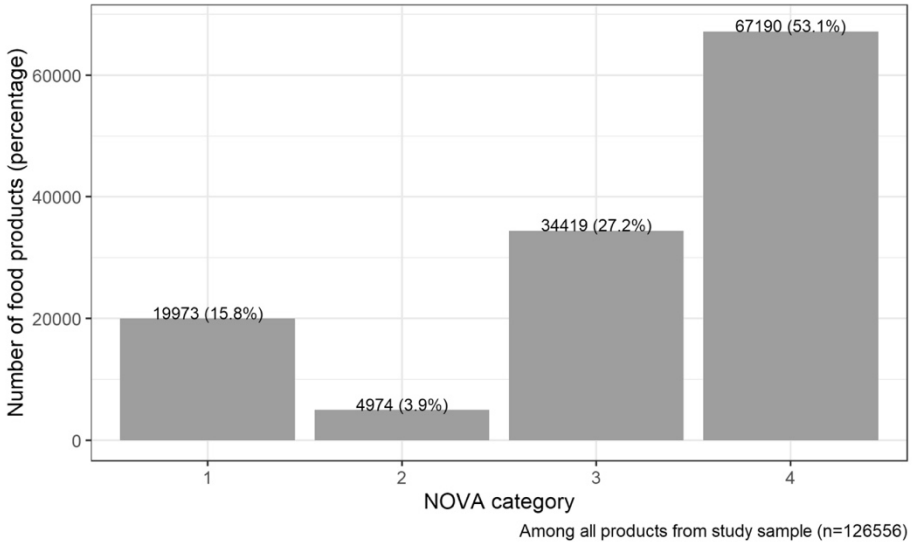
Examples of typical ultra-processed food according to the NOVA classification:

Poultry and fish nuggets and sticks and other reconstituted meat products transformed with addition of preservatives other than salt (e.g nitrites); instant noodles and dehydrated soups; carbonated drinks; sweet or savoury packaged snacks; chocolate, candies (confectionery); margarines and spreads; industrial pastries and instant desserts; breakfast 'cereals', 'energy' bars; 'energy' drinks; flavoured milk drinks; sweet desserts made from fruit with added sugars, artificial flavours and texturizing agents; cooked seasoned vegetables with ready-made sauces; vegetable patties (meat substitutes) containing food additives; meat and chicken extracts and 'instant' sauces; 'health' and 'slimming' products such as powdered or 'fortified' meal and dish substitutes; ready to heat products including pre-prepared pies, pasta and pizza dishes.

For instance, salted-only red or white meats are considered as "processed foods" whereas smoked or cured meats with added nitrites and conservatives, such as sausages and ham are classified as "ultra-processed foods". Similarly, canned salted vegetables are considered as "processed foods" whereas industrial cooked or fried seasoned vegetables, marinated in industrial sauces with added flavourings are considered as "ultra-processed foods". Regarding soups, canned liquid soups with added salts, herbs and spices are considered as "processed foods" while instant dry soup mixes are considered as "ultra-processed foods".

Example of list of ingredients for an industrial Chicken and Leek flavour soup considered as "ultra-processed" according to the NOVA classification: *"Dried Glucose Syrup, Potato Starch, Flavourings, Salt, Leek Powder (3.6%), Dried Leek (3.5%), Onion Powder, Dried Carrot, Palm Oil, Dried Chicken (0.7%), Garlic Powder, Dried Parsley, Colour [Curcumin (contains MILK)], Ground Black Pepper, MILK Protein, Stabilisers (Dipotassium Phosphate, Trisodium Citrate)"*.

Distribution of food products according to NOVA categories, Open Food Facts database (n=126 556 products), France 2019



Appendix 7: Number of food products containing each food additive*, Open Food Facts database (n=126 556 products), France 2019

Number of products	Food additive	Number of products	Food additive
18302	E 330 Citric acid	831	E 306 Tocopherol-rich extract
13102	E 322 Lecithins	828	E 341 Calcium phosphates
10100	E 14XX Modified Starches	809	E 220 Sulphur dioxide
8587	E 500 Sodium carbonates	797	E 903 Carnauba wax
7919	E 300 Ascorbic acid	748	E 476 Polyglycerol polyricinoleate
7327	E 415 Xanthan gum	691	E 200 Sorbic acid
7144	E 250 Sodium nitrite	688	E 133 Brilliant Blue FCF
6529	E 450 Diphosphates	669	E 951 Aspartame
6504	E 440 Pectins	662	E 171 Titanium dioxide
6060	E 471 Mono-and diglycerides of fatty acids	652	E 481 Sodium stearoyl-2-lactylate
5535	E 412 Guar gum	599	E 325 Sodium lactate
5418	E 202 Potassium sorbate	597	E 339 Sodium phosphates
5322	E 407 Carrageenan	554	E 965 Maltitols
3518	E 331 Sodium citrates	543	E 445 Glycerol esters of wood rosins
3433	E 301 Sodium ascorbate	520	E 141 Copper complexes of chlorophylls, chlorophyllins
3126	E 503 Ammonium carbonates	513	E 631 Disodium inosinate
2839	E 316 Sodium erythorbate	508	E 162 Beetroot Red, betanin
2641	E 410 Locust bean gum	508	E 260 Acetic acid
2462	E 422 Glycerol	488	E 627 Disodium guanylate
2393	E 420 Sorbitols	476	E 960 Steviol glycosides
2289	E 120 Cochineal, Carminic acid, Carmines	458	E 150 Caramel
2274	E 270 Lactic acid	453	E 1400 Dextrin
2135	E 428 Gelatine	450	E 509 Calcium chloride
2027	E 451 Triphosphates	446	E 406 Agar
2021	E 621 Monosodium glutamate	446	E 461 Methyl cellulose
1787	E 160 Carotene	440	E 290 Carbon dioxide
1758	E 100 Curcumin	439	E 460 Cellulose
1677	E 262 Sodium acetates	425	E 101 Riboflavins
1579	E 252 Potassium nitrate	413	E 334 Tartaric acid (L(+)-)
1512	E 414 Gum arabic (acacia gum)	402	E 1105 Lysozyme
1446	E 452 Polyphosphates	390	E 153 Vegetable carbon
1364	E 224 Potassium metabisulphite	390	E 901 Beeswax, white and yellow
1283	E 950 Acesulfame K	387	E 304 Fatty acid esters of ascorbic acid
1161	E 955 Sucralose	386	E 575 Glucono-delta-lactone
1136	E 296 Malic acid	372	E 333 Calcium citrates
1055	E 392 Extracts of rosemary	371	E 235 Natamycin
1032	E 401 Sodium alginate	361	E 222 Sodium hydrogen sulphite
1011	E 163 Anthocyanins	361	E 327 Calcium lactate
1008	E 282 Calcium propionate	352	E 385 Calcium disodium ethylene diamine tetra-acetate (Calcium disodium EDTA)
931	E 223 Sodium metabisulphite	339	E 551 Silicon dioxide
892	E 211 Sodium benzoate	335	E 501 Potassium carbonates
891	E 466 Sodium carboxy methyl cellulose, Cellulose gum	334	E 170 Calcium carbonate
887	E 326 Potassium lactate	329	E 307 Alpha-tocopherol
		329	E 340 Potassium phosphates

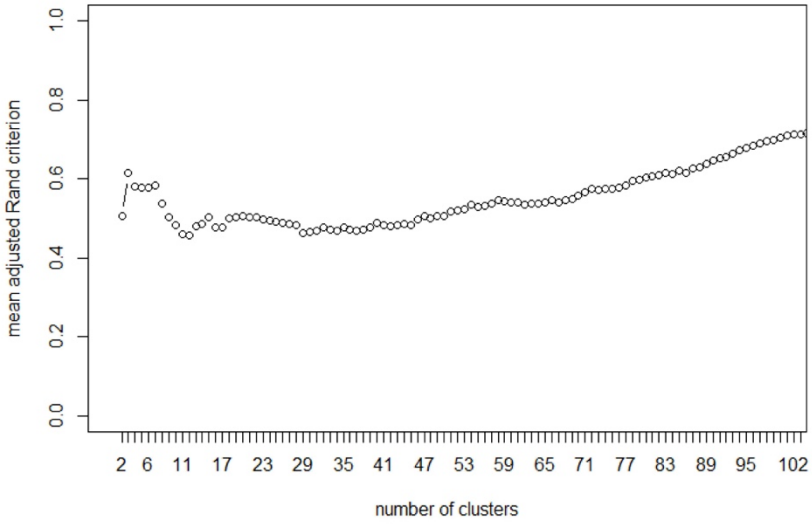
310	E 338 Phosphoric acid
309	E 904 Shellac
308	E 1510 Ethanon
302	E 102 Tartrazine
302	E 131 Patent Blue V
296	E 336 Potassium tartrates
287	E 524 Sodium hydroxid
274	E 502 Carbonates
261	E 172 Iron oxides and hydroxides
257	E 579 Ferrous gluconate
249	E 418 Gellan gum
248	E 920 L-cysteine
242	E 417 Tara gum
238	E 953 Isomalt
233	E 464 Hydroxypropyl methyl cellulose
231	E 473 Sucrose esters of fatty acids
209	E 1442 Hydroxy propyl distarch phosphate
205	E 320 Butylated hydroxyanisole (BHA)
204	E 635 Disodium 5'-ribonucleotides
201	E 1200 Polydextrose
197	E 475 Polyglycerol esters of fatty acids
191	E 129 Allura Red AC
187	E 508 Potassium chloride
176	E 952 Cyclamates
173	E 1422 Acetylated distarch adipate
171	E 321 Butylated hydroxytoluene (BHT)
168	E 954 Saccharins
163	E 251 Sodium nitrate
161	E 967 Xylitol
159	E 110 Sunset Yellow FCF/Orange Yellow S
153	E 1103 Invertase
152	E 140 Chlorophylls and chlorophyllins
147	E 132 Indigotine, Indigo carmine
145	E 263 Calcium acetate
144	E 350 Sodium malates
132	E 332 Potassium citrates
128	E 442 Ammonium phosphatides
125	E 1100 Alpha-Amylase
114	E 570 Fatty acids
112	E 504 Magnesium carbonates
106	E 421 Mannitol
99	E 535 Sodium ferrocyanide
93	E 127 Erythrosine
87	E 122 Azorubine, Carmoisine
85	E 492 Sorbitan tristearate
82	E 516 Calcium sulphate
79	E 572 Magnesium stearate
77	E 491 Sorbitan monostearate
76	E 124 Ponceau 4R, Cochineal Red A
76	E 1505 Triethyl citrate
74	E 261 Potassium acetates
69	E 435 Polyoxyethylene sorbitan monostearate (polysorbate 60)
69	E 968 Erythritol
63	E 444 Sucrose acetate isobutyrate
61	E 228 Potassium hydrogen sulphite
61	E 477 Propane-1,2-diol esters of fatty acids
59	E 242 Dimethyl dicarbonate
56	E 1101 Protease
56	E 640 Glycine and its sodium salt
55	E 1414 Acetylated distarch phosphate
54	E 319 Tertiary-butyl hydroquinone (TBHQ)
53	E 315 Erythorbic acid
53	E 529 Calcium oxide
51	E 142 Green S
51	E 151 Brilliant Black PN
49	E 472 Esters of mono- and diglycerides
47	E 310 Propyl gallate
47	E 433 Polyoxyethylene sorbitan monooleate (polysorbate 80)
44	E 203 Calcium sorbate
42	E 221 Sodium sulphite
41	E 210 Benzoic acid
40	E 1520 Propylene glycol
40	E 281 Sodium propionate
40	E 641 L-leucine
37	E 104 Quinoline Yellow
37	E 413 Tragacanth
37	E 525 Potassium hydroxide
37	E 536 Potassium ferrocyanide
36	E 249 Potassium nitrite
35	E 175 Gold
33	E 942 Nitrous oxide
31	E 900 Dimethyl polysiloxane
30	E 1450 Starch sodium octenyl succinate
29	E 468 Cross-linked sodium carboxy methyl cellulose, cross linked cellulose gum
29	E 482 Calcium stearoyl-2-lactylate
28	E 400 Alginic acid
27	E 1412 Distarch phosphate
26	E 425 Konjac
25	E 232 Sodium orthophenyl phenol
25	E 526 Calcium hydroxide
24	E 914 Oxidised polyethylene wax
23	E 234 Nisin
23	E 404 Calcium alginate
22	E 297 Fumaric acid
22	E 962 Salt of aspartame-acesulfame
21	E 576 Sodium gluconate
21	E 941 Nitrogen
21	E 959 Neohesperidine DC

19	E 1104 Lipase	5	E 1440 Hydroxy propyl starch
19	E 1420 Acetylated starch	5	E 231 Orthophenyl phenol
19	E 302 Calcium ascorbate	5	E 266 Sodium dehydroacetate
19	E 405 Propane-1, 2-diol alginate	5	E 411 Oat gum
19	E 510 Ammonium chloride	5	E 554 Sodium aluminium silicate
18	E 1404 Oxidised starch	5	E 650 Zinc acetate
17	E 1518 Glyceryl triacetate (triacetin)	5	E 963 Tagatose
16	E 285 Sodium tetraborate (borax)	4	E 1102 Glucose oxidase
16	E 335 Sodium tartrates	4	E 216 Propylparaben
16	E 626 Guanylic acid	4	E 236 Formic acid
15	E 212 Potassium benzoate	4	E 355 Adipic acid
14	E 103 Alkannin	4	E 505 Ammonium carbonates
14	E 155 Brown HT	4	E 522 Aluminium potassium sulphate
14	E 233 Thiabendazole	4	E 585 Ferrous lactate
13	E 182 Orcein	4	E 713 Tylosin
13	E 541 Sodium aluminium phosphate acidic	4	E 961 Neotame
13	E 552 Calcium silicate	3	E 1202 Polyvinylpolypyrrolidone
13	E 555 Potassium aluminium silicate	3	E 1204 Pullulan
12	E 1001 Choline salts	3	E 130 Indanthrene blue RS
12	E 174 Silver	3	E 1411 Distarch glycerol
12	E 363 Succinic acid	3	E 343 Magnesium phosphates
11	E 1201 Polyvinylpyrrolidone	3	E 416 Karaya gum
11	E 514 Sodium sulphates	3	E 432 Polyoxyethylene sorbitan monolaurate (polysorbate 20)
10	E 1519 Benzyl alcohol	3	E 507 Hydrochloric acid
10	E 201 Sodium sorbate	3	E 520 Aluminium sulphate
10	E 280 Propionic acid	3	E 580 Magnesium Gluconate
10	E 511 Magnesium chloride	3	E 586 4-Hexylresorcinol
10	E 530 Magnesium oxide	3	E 622 Monopotassium glutamate
9	E 402 Potassium alginate	3	E 639 Alanine
9	E 487 Sodium laurylsulphate	3	E 913 Lanolin
9	E 515 Potassium sulphates	3	E 948 Oxygen
9	E 921 L-cystine	3	E 949 Hydrogen
9	E 944 Propane	2	E 161 Xanthophylls
9	E 957 Thaumatin	2	E 181 Tannin
9	E 999 Quillaia extract	2	E 226 Calcium sulphite
8	E 1521 Polyethylene glycol	2	E 239 Hexamethylene tetramine
8	E 225 Potassium sulphite	2	E 265 Dehydroacetic acid
8	E 463 Hydroxypropyl cellulose	2	E 311 Octyl gallate
8	E 470 Salts of fatty acids	2	E 337 Sodium potassium tartrate
8	E 630 Inosinic acid	2	E 351 Potassium malate
8	E 925 Chlorine	2	E 370 1,4-Heptonolactone
7	E 329 Magnesium lactate	2	E 391 Phytic acid
7	E 958 Glycyrrhizin	2	E 431 Polyoxyethylene (40) stearate
6	E 173 Aluminium	2	E 521 Aluminium sodium sulphate
6	E 218 Methyl p-hydroxybenzoate	2	E 558 Bentonite
6	E 542 Calcium Phosphate	2	E 559 Aluminium silicate (Kaolin)
6	E 620 Glutamic acid	2	E 574 Gluconic acid
6	E 905 Microcrystalline wax	2	E 577 Potassium gluconate
6	E 966 Lactitol	2	E 578 Calcium gluconate

2	E 636 Maltol
2	E 902 Candelilla wax
1	E 106 Flavin mononucleotide
1	E 125 Ponceau SX
1	E 1410 Monostarch phosphate
1	E 143 Fast Green FCF
1	E 1503 Castor oil
1	E 152 Black 7984
1	E 180 Litholrubine BK
1	E 209 Heptylparaben
1	E 214 Ethyl-p-hydroxybenzoate
1	E 230 Biphenyl
1	E 238 Calcium formiate
1	E 284 Boric acid
1	E 303 Potassium ascorbate
1	E 312 Dodecyl gallate
1	E 315 Erythorbic acid
1	E 323 Anoxomer
1	E 328 Ammonium lactate
1	E 342 Ammonium phosphates
1	E 345 Magnesium citrate
1	E 352 Calcium malates
1	E 353 Metatartaric acid
1	E 381 Ammonium ferrocitrate
1	E 386 Disodium EDTA
1	E 419 Gum ghatti
1	E 427 Cassia gum
1	E 429 Peptone
1	E 436 Polyoxyethylene sorbitan tristearate (polysorbate 65)
1	E 443 Brominated vegetable oil
1	E 446 Succistearin
1	E 457 Alpha-Cyclodextrine
1	E 459 Beta-cyclodextrin
1	E 462 Ethyl cellulose
1	E 467 Ethulose
1	E 469 Enzymatically hydrolysed carboxy methyl cellulose, Enzymatically hydrolysed cellulose gum
1	E 486 Calcium stearoyl fumarate
1	E 493 Sorbitan monolaurate
1	E 513 Sulphuric acid
1	E 518 Magnesium sulphate
1	E 528 Magnesium hydroxide
1	E 550 Sodium silicate
1	E 553 Magnesium silicates
1	E 637 Ethyl maltol
1	E 638 Sodium aspartame
1	E 910 Wax ester
1	E 916 Calcium iodate

*** decreasing number of occurrences. Number of products containing each of the specific modified starches may be underestimated in the database due to lack of detail on food packaging**

Appendix 8a: Stability plot of food additive clusters determined by the ClustOfVar R package, Open Food Facts database, France 2019



Appendix 8b: Cluster of food additives and respective squared loadings determined by the ClustOfVar R package, Open Food Facts database, France 2019

Cluster	Squared loading	Food additive
Cluster 1: dyes and glazing agents mostly used in sweets (n=24 food additives)	0.471	E 903 Carnauba wax
	0.288	E 901 Beeswax, white and yellow
	0.274	E 171 Titanium dioxide
	0.236	E 100 Curcumin
	0.203	E 133 Brilliant Blue FCF
	0.17	E 131 Patent Blue V
	0.168	E 414 Gum arabic (acacia gum)
	0.167	E 120 Cochineal, Carminic acid, Carmines
	0.165	E 163 Anthocyanins
	0.146	E 350 Sodium malates
	0.115	E 296 Malic acid
	0.11	E 904 Shellac
	0.1	E 153 Vegetable carbon
	0.086	E 132 Indigotine, Indigo carmine
	0.073	E 141 Copper complexes of chlorophylls, chlorophyllins
	0.065	E 161b Lutein
	0.065	E 172 Iron oxides and hydroxides
	0.064	E 162 Beetroot Red, betanin
	0.05	E 102 Tartrazine
	0.044	E 110 Sunset Yellow FCF/Orange Yellow S
	0.04	E 160c Paprika extract, capsanthin, capsorubin
	0.04	E 129 Allura Red AC
	0.015	E 140 Chlorophylls and chlorophyllins
	0.011	E 445 Glycerol esters of wood rosins
Cluster 2: wide range of additives mostly used in sandwiches and sugary desserts (n=61 food additives)	0.262	E 415 Xanthan gum
	0.254	E 14xx Modified Starches
	0.254	E 471 Mono-and diglycerides of fatty acids
	0.233	E 412 Guar gum
	0.178	E 407 Carrageenan
	0.177	E 330 Citric acid
	0.163	E 202 Potassium sorbate
	0.12	E 410 Locust bean gum
	0.106	E 160a Carotenes
	0.097	E 331 Sodium citrates
	0.079	E 401 Sodium alginate
	0.077	E 300 Ascorbic acid
	0.07	E 282 Calcium propionate
	0.057	E 224 Potassium metabisulphite
	0.055	E 472e Mono- and diacetyl tartaric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids
	0.054	E 472b Lactic acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids
	0.053	E 160 Carotene
	0.05	E 440 Pectins
	0.049	E 481 Sodium stearoyl-2-lactylate
	0.048	E 270 Lactic acid
	0.044	E 466 Sodium carboxy methyl cellulose, Cellulose gum
	0.033	E 428 Gelatine
	0.024	E 417 Tara gum
	0.023	E 475 Polyglycerol esters of fatty acids
	0.022	E 339 Sodium phosphates
	0.02	E 101 Riboflavins
	0.02	E 200 Sorbic acid
	0.016	E 150a Plain caramel
	0.016	E 211 Sodium benzoate

	0.015	E 332 Potassium citrates
	0.015	E 333 Calcium citrates
	0.014	E 460 Cellulose
	0.014	E 575 Glucono-delta-lactone
	0.013	E 385 Calcium disodium ethylene diamine tetra-acetate (Calcium disodium EDTA)
	0.013	E 260 Acetic acid
	0.013	E 509 Calcium chloride
	0.012	E 341 Calcium phosphates
	0.012	E 160b Annatto, Bixin, Norbixin
	0.011	E 461 Methyl cellulose
	0.01	E 222 Sodium hydrogen sulphite
	0.009	E 1422 Acetylated distarch adipate
	0.008	E 920 L-cysteine
	0.008	E 472c Citric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids
	0.008	E 263 Calcium acetate
	0.007	E 223 Sodium metabisulphite
	0.006	E 1442 Hydroxy propyl distarch phosphate
	0.005	E 327 Calcium lactate
	0.004	E 150b Caustic sulphite caramel
	0.004	E 464 Hydroxypropyl methyl cellulose
	0.004	E 220 Sulphur dioxide
	0.002	E 392 Extracts of rosemary
	0.002	E 406 Agar
	0.001	E 1510 Ethanon
	0.001	E 1105 Lysozyme
	0.001	E 579 Ferrous gluconate
	0.001	E 1100 Alpha-Amylase
	0.001	E 418 Gellan gum
	0.001	E 504 Magnesium carbonates
	0	E 570 Fatty acids
	0	E 251 Sodium nitrate
	0	E 235 Natamycin
Cluster 3: stabilizers and emulsifiers mostly used in biscuits and cakes (n=13 food additives)	0.64	E 500 Sodium carbonates
	0.431	E 450 Diphosphates
	0.29	E 322 Lecithins
	0.281	E 503 Ammonium carbonates
	0.263	E 422 Glycerol
	0.196	E 420 Sorbitols
	0.036	E 476 Polyglycerol polyricinoleate
	0.033	E 473 Sucrose esters of fatty acids
	0.028	E 336 Potassium tartrates
	0.024	E 334 Tartaric acid (L(+)-)
	0.009	E 1103 Invertase
	0.003	E 442 Ammonium phosphatides
	0.002	E 524 Sodium hydroxid
Cluster 4: sweeteners mostly used in sugar-free chewing gums and artificially sweetened	0.486	E 950 Acesulfame K
	0.48	E 951 Aspartame
	0.36	E 967 Xylitol
	0.348	E 965 Maltitols
	0.341	E 421 Mannitol
	0.279	E 321 Butylated hydroxytoluene (BHT)

beverages (n=19 food additives)	0.218		E 953 Isomalt
	0.217		E 955 Sucralose
	0.111		E 320 Butylated hydroxyanisole (BHA)
	0.056		E 170 Calcium carbonate
	0.04		E 338 Phosphoric acid
	0.032		E 952 Cyclamates
	0.025		E 1200 Polydextrose
	0.023		E 954 Saccharins
	0.022		E 150d Sulphite ammonia caramel
	0.007		E 960 Steviol glycosides
	0.004		E 1400 Dextrin
	0.002		E 290 Carbon dioxide
		0	E 150 Caramel
Cluster 5: flavor enhancers additives mostly used in instant noodles and other umami-tasting foods (n=13 food additives)	0.781		E 631 Disodium inosinate
	0.771		E 627 Disodium guanylate
	0.448		E 621 Monosodium glutamate
	0.096		E 551 Silicon dioxide
	0.085		E 501 Potassium carbonates
	0.074		E 635 Disodium 5'-ribonucleotides
	0.048		E 150c Ammonia caramel
	0.032		E 306 Tocopherol-rich extract
	0.009		E 340 Potassium phosphates
	0.003		E 304 Fatty acid esters of ascorbic acid
	0.001		E 307 Alpha-tocopherol
	0		E 502 Carbonates
		0	E 307c Tocopherol
Cluster 6: preservatives and antioxidants mostly used in processed meat (n=11 food additives)	0.633		E 250 Sodium nitrite
	0.383		E 316 Sodium erythorbate
	0.362		E 301 Sodium ascorbate
	0.272		E 451 Triphosphates
	0.233		E 262 Sodium acetates
	0.198		E 326 Potassium lactate
	0.104		E 325 Sodium lactate
	0.104		E 452 Polyphosphates
	0.086		E 252 Potassium nitrate
	0.051		E 407a Processed euchema seaweed
	0.015		E 508 Potassium chloride

REFERENCES

1. Chavent, M., Kuentz-Simonet, V., Liquet, B. & Saracco, J. ClustOfVar: An R Package for the Clustering of Variables. *Journal of Statistical Software* **50**, 1–16 (2012).
2. Chavent, M., Vanessa, K. & Saracco, J. Orthogonal rotation in PCAMIX. *Adv Data Anal Classif* **6**, 131–146 (2012).
3. van Borkulo, C. D. *et al.* A new method for constructing networks from binary data. *Sci Rep* **4**, 5918 (2014).
4. Speed, T. P. & Kiiveri, H. T. Gaussian Markov Distributions over Finite Graphs. *The Annals of Statistics* **14**, 138–150 (1986).
5. Chen, J. & Chen, Z. Extended Bayesian information criteria for model selection with large model spaces. *Biometrika* **95**, 759–771 (2008).
6. Julia, C., Etilé, F. & Hercberg, S. Front-of-pack Nutri-Score labelling in France: an evidence-based policy. *The Lancet Public Health* **3**, e164 (2018).
7. Julia, C. *et al.* Application of the British Food Standards Agency nutrient profiling system in a French food composition database. *Br.J Nutr.* **112**, 1699–1705 (2014).
8. Egnell, M., Hercberg, S. & Julia, C. Development and validation of the Nutri-Score A colour-coded summary front-of-pack nutrition label. *eFOOD Lab_International* (2019).
9. Monteiro, C. A. *et al.* NOVA. The star shines bright. *1* **7**, 28–38 (2016).
10. Monteiro, C. A. *et al.* The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* 1–13 (2017) doi:10.1017/S1368980017000234.
11. Moubarac, J.-C., Parra, D. C., Cannon, G. & Monteiro, C. A. Food Classification Systems Based on Food Processing: Significance and Implications for Policies and Actions: A Systematic Literature Review and Assessment. *Curr Obes Rep* **3**, 256–272 (2014).

Annexe 3 : Article : "Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort" (en cours de publication)

Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort

Eloi Chazelas, MSc[1,2], Nathalie Druesne-Pecollo, PhD[1,2], Younes Esseddik, MSc[1], Fabien Szabo de Edelenyi, PhD[1], Cédric Agaesse, RD[1], Alexandre De Sa, RD[1], Rebecca Lutchia, RD[1], Pauline Rebouillat, MSc[1,2], Bernard Srour, PharmD, PhD[1,2], Charlotte Debras, MSc[1,2], Gaëlle Wendeu-Foyet, PhD[1,2], Inge Huybrechts, PhD[2,3], Fabrice Pierre, PhD[2,4], Xavier Coumoul, PhD[5,2,7], Chantal Julia, MD, PhD[1,2,6], Emmanuelle Kesse-Guyot, PhD[1,2], Benjamin Allès, PhD[1], Pilar Galan, MD, PhD[1,2], Serge Hercberg, MD, PhD[1,2,6], Mélanie Deschasaux-Tanguy, PhD[1,2], Mathilde Touvier, PhD[1,2]

1 Sorbonne Paris Nord University, Inserm U1153, Inrae U1125, Cnam, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center – University of Paris (CRESS), Bobigny, France
2 French network for Nutrition And Cancer Research (NACRe network), Jouy-en-Josas, France, http://www.inrae.fr/nacre
3 International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, France
4 Toxalim (Research Centre in Food Toxicology), Université de Toulouse, INRAE, ENVT, INP-Purpan, UPS, Toulouse, France.
5 UMR-S1124, Institut national de la santé et de la recherché médicale (Inserm), T3S, Toxicologie Environnementale, Cibles thérapeutiques, Signalisation cellulaire et Biomarqueurs, Paris, France.
6 Public Health Department, Avicenne Hospital, AP-HP, Bobigny, France
7 Université de Paris, Paris, France

Declarations

Running Head: Exposure to food additive mixtures

Funding: The NutriNet-Santé study was supported by the following public institutions: Ministère de la Santé, Santé Publique France, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Institut National de la Recherche Agronomique (INRAE), Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM) and University Sorbonne Paris Nord. EC was supported by a Doctoral Funding from University Sorbonne Paris Nord - Galilée Doctoral School. CD was supported by a grant from the French National Cancer Institute (INCa). This project has received funding from the European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (grant agreement No 864219), the French National Cancer Institute (INCa_14059), the French Ministry of Health (arrêté 29.11.19) and the IdEx Université de Paris (ANR-18-IDEX-0001). This project was awarded the NACRe (French network for Nutrition And Cancer Research) Partnership Label. This work only reflects the authors' view and the funders are not responsible for any use that may be made of the information it contains. Researchers were independent from funders. Funders had no role in the study design, the collection, analysis, and interpretation of data, the writing of the report, and the decision to submit the article for publication.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Data share: Data described in the manuscript, code book, and analytic code will be made available upon request pending application and approval. Researchers from public institutions can submit a collaboration request including information on the institution and a brief description of the project to collaboration@etude-nutrinet-sante.fr. All requests will be reviewed by the steering committee of the NutriNet-Santé study. A financial contribution may be requested. If the collaboration is accepted, a data access agreement will be necessary and appropriate authorizations from the competent administrative authorities may be needed. In accordance with existing regulations, no personal data will be accessible.

Contributorship statement and guarantor: the authors' contributions were as follows – EC, NDP, YE, FSE, CA, ADS, RL developed the additives composition database and performed the matches with composition databases to the data match with the other databases. NDP YE EC MT supervised this technical work. EC and MT: designed the research; EC: performed statistical analysis; MT: supervised statistical analysis; EC drafted the manuscript; MT supervised the writing; EC, NDP, YE, FSE, CA, ADS, RL, PR, BS, CD, GWF, IH, FP, XC, CJ, EKG, BA, PG, SH, MDT and MT: contributed to the data interpretation and revised each draft for important intellectual content.
All authors read and approved the final manuscript. MT had primary responsibility for the final content, she is the guarantor. None of the authors reported a conflict of interest related to the study. The funders had no role in the design, implementation, analysis, or interpretation of the data. The corresponding author (EC) attests that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted.

Transparency statement: Dr Touvier (the guarantor) affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned have been explained.

Acknowledgements: The authors warmly thank all the volunteers of the NutriNet-Santé cohort. We also thank Thi Hong Van Duong, Régis Gatibelza, and Jagatjit Mohinder (computer scientists), Julien Allègre, Nathalie Arnault, Laurent Bourhis (data-managers/biostatisticians), and Sandrine Kamdem, MD (physician), for their technical contribution to the NutriNet-Santé study.

Corresponding author:
Eloi Chazelas
Sorbonne Paris Nord University, Inserm U1153, Inrae U1125, Cnam, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center – University of Paris (CRESS)
SMBH Paris 13, 74 rue Marcel Cachin F-93017 Bobigny Cedex, France
E-mail: e.chazelas@eren.smbh.univ-paris13.fr
ORCID: 0000-0002-4156-0026
Twitter: @ChazelasE
Tel: +33 1 48 38 73 78
Fax: 01 48 38 89 76

Word count: 4381; Tables: 4; Figures: 2; Supplemental material (Appendixes): 6
Keywords: food additives; mixtures; exposure profiles; population-based cohort

ABBREVIATIONS

ADI: Acceptable Daily Intake
EFSA: European Food Safety Authority
GNPD: Global New Products Database
IPAQ: International Physical Activity Questionnaire
GSFA: General Standard for Food Additives
NMF: Non-negative Matrix Factorization
OQALI: Observatoire de la Qualité de l'Alimentation

ABSTRACT

Background

Food additives (e.g. artificial sweeteners, emulsifiers, dyes, etc.) are ingested by billions of individuals daily but profiles of exposure as well as the potential long-term impact of multiple exposure on human health are poorly documented.

Objective

This work aimed to estimate the usual intake of food additives among participants of the French NutriNet-Santé cohort and to identify and describe profiles of exposure (single substances and mixtures).

Design

Overall, 106,489 adults from the French NutriNet-Santé cohort study (2009-ongoing) were included. Consumption of 90 main food additives was evaluated using repeated 24h dietary records including information on brands of commercial products. Qualitative information (as presence/absence) of each additive in food products was determined using 3 large-scale composition databases (OQALI, Open Food Facts, GNPD), accounting for the date of consumption of the product. Quantitative ingested doses were estimated using a combination of laboratory assays on food matrixes (n=2677) and data from EFSA and JECFA. Exposure was estimated in mg per kg of body weight per day. Profiles of exposure to food additive mixtures were extracted using Non-negative Matrix Factorization (NMF) followed by k-means clustering as well as Graphical Lasso. Sociodemographic and dietary comparison of clusters of participants was performed by Chi-square tests or linear regressions. Data were weighted according to the national census.

Results

Forty-eight additives were consumed by more than 10% of the participants, with modified starches and citric acid consumed by more than 90%. The top 50 also included several food additives for which potential adverse health effects have been suggested by recent experimental studies: lecithins (86.6% consumers), mono- and diglycerides of fatty acids (78.1%), carrageenan (77.5%), sodium nitrite (73.9%), di-, tri- and polyphosphates (70.1%), potassium sorbate (65.8%), potassium metabisulphite (44.8%), acesulfame K (34.0%), cochineal (33.9%), potassium nitrate (31.6%), sulfite ammonia caramel (28.8%), bixin (19.5%), monosodium glutamate (15.1%) and sucralose (13.5%). We identified and described five clusters of participants more specifically exposed to five distinct additive mixtures and one additional cluster gathering participants with overall low additive exposure.

Conclusions

Food additives, including several for which health concerns are currently debated, were widely consumed in this population-based study. Furthermore, main mixtures of additives were identified. Their health impact and potential cocktail effects should be explored in future epidemiological and experimental studies.

INTRODUCTION

Food additives are substances intentionally added to foodstuffs during processing, treatment, packaging, transport, or storage. They are used for various technological, sensory and nutritional purposes, such as prolonging shelf life, sweetening, modifying or stabilizing consistency, enhancing taste, and enhancing or preserving color(1). With a global market exceeding 64 billion $, dozens of food additives are ingested daily by billions of individuals worldwide. At the international level, the Codex General Standard for Food Additives (GSFA, Codex STAN 192-1995(2)) sets out the conditions for the use of food additives in food products. In Europe, they represent about 330 authorized compounds under the Regulation (EC) No 1333/2008, and their toxicity is evaluated by the European Food Safety Authority (EFSA). Thus, despite the significant work of literature review and collective expertise performed by national and international institutions, these evaluations can only be based only on currently available scientific data, i.e. mainly in-vitro or in-vivo experimental research and simulations of exposure in humans. Meanwhile, information regarding the health impact of regular and cumulative intake of food additives in humans and the potential 'cocktail' effects/interactions of mixtures is still missing.

Recently, evidence has accumulated suggesting an association between the consumption of "ultra-processed foods"(3) (which generally contain a wide range of food additives) and increased risk of several chronic diseases, with more than 20 epidemiological studies published worldwide(4–6), including seven from the NutriNet-Santé cohort(7–13). Beyond poorer nutritional quality on average, potential presence of neo-formed compounds and substances migrating from packaging, one of the main hypotheses postulated to explain these results is the presence of food additives.

We previously investigated the distribution and co-occurrence of food additives in a large-scale database of food products available on the French market(14). Food additives were widespread with more than 50% of industrial food products containing at least 1 and 11.3% at least 5 additives. If most additives probably have no impact on health (or even some potential beneficial effects: e.g. anti-microbial, antioxidants, polyphenols), some concerning results, mainly derived from animal and/or cell-based experimental studies, have emerged regarding several additives. For instance, nitrates/nitrites(15–17), carrageenans(18), glutamate(19–21), bixin(22,23), artificial sweeteners(24–28), phosphates(29,30), emulsifiers(31–34), caramel(35), tartrazine(36,37) and butylated hydroxyanisole/ butylated hydroxytoluene (BHA/BHT)(36) were previously linked to metabolic, gut microbiota or endocrine perturbations along with carcinogenic, inflammatory and/or oxidative stress effects. Also, in May 2021, following an updated evaluation, EFSA reviewed its position on titanium dioxide (TiO_2) and stated that this additive could no longer be considered as safe(38,39). Besides, some experimental results suggest potential interactions between some food additives and/or with the food matrix leading to synergistic or antagonist effects on health 4, yet profiles of exposure to additive mixtures in humans are poorly documented.

As a prerequisite for future etiological studies, the present work aimed 1) to estimate the average daily intake of a wide range of food additives in French adults, using detailed data collected in the NutriNet-Santé cohort and 2) to identify the main mixtures of food additives consumed and describe the corresponding profiles of consumers in terms of socio-demographic characteristics, food additive intake and food consumption.

METHODS

Study population

NutriNet-Santé is a French ongoing web-based cohort launched in 2009, which aims to study the associations between nutrition and health as well as the determinants of eating behaviors

and nutritional status. It was previously described in detail(46). Since May 2009, participants aged over 18 years old with Internet access were continuously recruited from the general population through large multimedia campaigns. Participants are tracked using an online platform connected to their email address and questionnaires are completed online on a dedicated website (https://etude-nutrinet-sante.fr). All participants provide an electronic informed consent. The NutriNet-Santé study is registered on ClinicalTrials.gov as NCT03335644 and is conducted according to the Declaration of Helsinki guidelines and is approved by the Institutional Review Board of the French Institute for Health and Medical Research (IRB Inserm) and the "Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés" (CNIL n°908450/n°909216).

Data collection

At inclusion and at least each year thereafter, participants were asked to complete a set of five questionnaires related to sociodemographic and lifestyle characteristics (e.g., date of birth, sex, educational level, smoking status)(47), anthropometry(48,49), physical activity (validated seven day International Physical Activity Questionnaire, IPAQ)(50), health status, and dietary intakes.

Dietary assessment

At inclusion, and every six months thereafter (to vary the season of completion) participants completed a series of three non-consecutive, web-based 24h-dietary records (validated against an interview by a trained dietitian(51) and against blood and urinary biomarkers(52,53)), randomly assigned over a two-week period (two week-days and one weekend day). Participants reported all foods and beverages consumed for the three main meals and on any additional eating occasions. Portion sizes were estimated by participants using validated photographs or usual serving containers(54). To assess daily intakes of macronutrients, micronutrients, alcohol, and total calories, dietary consumption data were linked to the NutriNet-Santé food composition database which contains more than 3,500 generic items(55). Besides, for each industrial product, the brand and commercial name were collected. Intakes from composite dishes were estimated by referring to French recipes as defined by nutrition professionals. Baseline habitual dietary intakes were averaged from all 24h-dietary records provided during the first two years of follow-up (at least two 24h records mandatory for inclusion in the study). Identification of dietary under-reporting was identified based on the method proposed by Black, by using the basal metabolic rate and Goldberg cut-off, and under-reporters of energy intake were excluded(56).

Food additives

The determination of food additive exposure is described in detail in Appendix 1. Briefly, for each food (or beverage, candy, chewing-gum) consumption declaration, the presence of each food additive (qualitative composition data) and if relevant, its dose (quantitative composition data) were searched. To determine the qualitative presence/absence of food additives, three databases were used: OQALI(57), a national database hosted by the French food safety agency (ANSES) to characterize the quality of the food supply, Open Food Facts, an open collaborative database of food products marketed worldwide(58), and Mintel GNPD(59), an online database of innovative food products in the world. When several composition data existed for a same product at different dates (reformulations), the date of consumption in the cohort (year) was considered in the matching of composition data (dynamic matching).
The quantitative composition of additives has been derived from several sources. Firstly, 2677 ad-hoc laboratory assays were carried out for the main additive-vector food pairs (ad hoc assays commended by our laboratory or by the consumers' association "UFC Que Choisir"), prioritizing the most consumed additives and those with suspected health effects. The second

choice was the use of doses by food categories transmitted by EFSA. Last, when no dose was available neither from assays nor from EFSA, doses from the Codex General Standard for Food Additives (GSFA)(2) were used. The decision tree in Appendix 1 describes this process in detail. Despite this multi-source assessment, no dose data was available for some additive-vector food pairs (however, it mostly concerned some additives that were consumed by less than 10% of the participants). Thus, only additives for which >80% of the declarations could be matched to a dose were retained for analysis (i.e. 90 additives). For these, missing doses were imputed by taking the average dose in all food products containing the specific additive.

Statistical analyses

Descriptive analyses were weighted according to the 2016 French national census report data by using the CALMAR macro run by sex and based on categories for age, socio-professional status and housing area(60). Intakes of each food additive were described in mg per day as well as in mg/kg bodyweight per day (% of consumers, mean, SD, median, 95th percentile). Toxicity of each food additive is assessed by EFSA to determine its Acceptable Daily Intake (ADI), which is then used to set maximum authorized levels in the different food groups. However, additives without a specified ADI can be used *quantum satis*, i.e., with 'no limitations other than current good manufacturing practice'. Proportion of participants exceeding the ADI(61) (when available) were calculated for each food additive. To evaluate the variation that may have been caused by reformulations across a 10y period, the top 50 most consumed food additives was compared between 3 different periods in a sensitivity analysis (2009-2013 / 2013-2017 / 2017-2020).

Nonnegative Matrix Factorization (NMF) was used to determine food additive profiles of exposure. This size reduction technique is specifically adapted to sparse matrixes containing positive values(62). It is described in detail in Appendix 2. Choice of algorithm was carried out according to the measure of residuals and of sparseness(63), and the number of ranks r was determined according to the method proposed by Brunet et al(64), using the smallest value of r for which this coefficient starts decreasing. The NMF was performed using the R package NMF(65). Then, the scores arising from the components were scaled and introduced to a k-means clustering process, and the number of clusters of participants was determined using the elbow method, which examines the percentage of variance explained depending on the number of clusters.

Clusters of participants were described in terms of socio-demographic characteristics, food additive intake and food consumption. Regarding food and food additive consumption, means adjusted for energy intake and number of dietary records were used for description. Comparisons between clusters were performed by Chi-square tests or linear regression, as appropriate.

Partial correlation corresponds to the degree of association between two variables, controlling for other variables. To visualize the partial correlations between food additives, a network was generated using the *glasso* package(66) which computes a sparse gaussian graphical model with graphical lasso(67). It can be interpreted as follows: when two food additives are connected by a blue line, it means that they are more consumed by the same participants, when they are connected by a red line, it means that they are rarely consumed by the same participants. Bolder is the line, higher is the correlation. The network was generated for the 90 analyzed food additives.

R version 3.6.2 (R Foundation, Vienna, Austria) was used for the analyses.

RESULTS

Most consumed food additives

Up to 132,222 participants had at least two 24-hour dietary records during the first two years of follow-up. After exclusion of under-reporters, 106,489 participants (69% women) were included for analyses (flowchart is in Appendix 3). Mean age at baseline was 42.9 (SD=16.1) years and mean number of dietary records was 5.6 (SD=3.1). Table 1 displays mean and median intakes, by percentage of consumers for each additive. Forty-eight additives were consumed by more than 10% of the participants, with modified starches and citric acid consumed by more than 91.1%. The top 50 also included several food additives for which adverse health effects have been suggested by experimental studies: lecithins (86.6% consumers), mono- and diglycerides of fatty acids (78.1%), carrageenan (77.5%), sodium nitrite (73.9%), di-, tri- and polyphosphates (70.1%), potassium sorbate (65.8%), potassium metabisulphite (44.8%), acesulfame K (34.0%), cochineal (33.9%), potassium nitrate (31.6%), sulfite ammonia caramel (28.8%), bixin (19.5%), monosodium glutamate (15.1%) and sucralose (13.5%). Very little changes were observed in the top 50 generated across three different periods (2009-2013, 2013-2017, 2017-2020) (Appendix 4). Appendix 5 describes the main contributors to each food additive intake in term of number of declarations. In general, the proportion of participants exceeding the ADI was limited overall, but higher when considering consumers only, with highest proportions being observed for monosodium glutamate (7.07% among overall participants, 46.74% among consumers), extracts of rosemary (0.32% overall, 1.36% among consumers), iron oxides and hydroxides (0.23% overall, 4.40% among consumers), sodium metabisulphite (0.18% overall, 4.35% among consumers), potassium sorbate (0.15% overall, 0.23% among consumers), beta-apo-8'-carotenal (0.13% overall, 6.95% among consumers), potassium metabisulphite (0.11% overall, 0.24% among consumers) and calcium phosphates (0.10% overall, 0.71% among consumers).

Food additive mixtures derived by NMF and clusters of participants according to additive intake

The NMF procedure resulted in 5 components that discriminated food additive exposure profiles (Appendix 6a). Figure 1 displays the network of partial correlation of food additives generated with graphical lasso. This method, complementary to NMF, yielded overall consistent results in terms of mixtures of additives identified.
After scaling NMF components of food additive mixtures, k-means clustering was performed and 6 clusters of participants were extracted using the elbow method. Appendix 6b shows the mean of each scaled NMF component, by cluster of participants. Each of the first 5 clusters mostly corresponded to one of the 5 specific food additive mixture NMF component, while cluster 6 corresponded to the participants with a low additive exposure. Table 2 displays sociodemographic and lifestyle characteristics according to clusters of participants. Table 3 and 4 display the mean (SD) consumption of food additives and food groups (respectively) by cluster, adjusted for energy intake and number of dietary records. Figure 2 displays a synthesis of cluster's consumptions of food additives and food groups. The clusters were described as follows:

Cluster 1: Consumers of additives found in cookies and sweet cakes.
This cluster constituted 9.8% of the study sample. They presented notably the highest intakes of e322 lecithins, e471 mono-and diglycerides of fatty acids, e500 sodium carbonates, e450 diphosphates, e503 ammonium carbonates, e422 glycerol and e420 sorbitol. Participants from this cluster were with the highest proportion of postgraduate and non-smoker individuals and had lowest BMI. They had the highest caloric and lipid intakes, but the lowest protein, alcohol and sodium intakes. They were the highest consumers of fatty and sweet cakes and cookies (consistent with higher intakes of lecithins, mono-and diglycerides of fatty acids, sodium carbonates and glycerol) and fatty and salty products.

Cluster 2: Consumers of additives found in broths, meal substitutes, butter and bread

This cluster constituted 14.7% of the sample. They were the highest consumers of e14xx modified starches, e621 monosodium glutamate, e304 fatty acid esters of ascorbic acid and e320 butylated hydroxyanisole (BHA). Participants from this cluster were notably the oldest and the most physically active, with the lowest proportion of current smokers. They had the highest intake of sodium, lowest lipid intake and were among the highest consumers of butter and margarines, meal substitutes and broth (which explains the high intakes of monosodium glutamate and BHA).

Cluster 3: Consumers of additives found in dairy desserts, breakfast cereals and pastries
This cluster constituted 8.4% of the sample. They were notably the highest consumers of e407 carrageenan, e270 lactic acid, e282 calcium propionate, e452 polyphosphates, e160b annatto, e1442 hydroxy propyl distarch phosphate. These participants had relatively high carbohydrate intakes. They were the highest consumers of dairy desserts, which could explain the high intakes of carrageenans, lactic acid and hydroxy propyl distarch phosphate. They were also great consumers of pastries (explaining the high intakes of calcium propionate), sweetened breakfast cereals and cereal bars.

Cluster 4: Consumers of additives found in industrial sauces and processed meat
This cluster constituted 12.3% of the sample. They notably had the highest intakes of e250 sodium nitrite, e316 sodium erythorbate, e451 triphosphates and e120 cochineal which are particularly used in processed meat. They also had the highest intakes of e330 citric acid, e415 xanthan gum, e202 potassium sorbate, e412 guar gum, e224 potassium metabisulphite and e150a plain caramel. This cluster presented the highest proportion of men and with lower level of education. They had the lowest carbohydrate intake. They were the highest consumers of bread, fish, rice, semolina, dressings and sauces (the latest being consistent with higher intakes of e415 xanthan gum, e202 potassium sorbate, e412 guar gum, e224 potassium metabisulphite). they were also great consumers of processed meat, pork and poultry hams (which account for the high intakes of sodium nitrite, sodium erythorbate, triphosphates and cochineal).

Cluster 5: Consumers of additives found in sugary and artificially sweetened sodas
This cluster constituted 2.6% of the sample. They were notably the highest consumers of the 4 main sweeteners (e950 acesulfame K, e951 aspartame, e955 sucralose, e960 steviol glycosides), and of e440 pectins, e160a carotenes, e331 sodium citrates, e301 sodium ascorbate, e160c paprika extract, e150d sulphite ammonia caramel, e100 curcumin, e252 potassium nitrate, e338 phosphoric acid, e161b lutein, e211 sodium benzoate, e472 esters of mono- and diglycerides and e212 potassium benzoate. Participants had higher BMI than the overall sample, were the youngest, had the lowest physical activity and were more smokers. They had an intermediate caloric intake, but the highest protein and UPF intakes, with the lowest proportion of organic food. They were notably the highest consumers of non-alcoholic sweetened and unsweetened drinks (including sugary and artificially sweetened sodas, which explains the higher intakes of sweeteners, sodium and potassium benzoates, sodium citrates, phosphoric acid and sulphite ammonia caramel), processed meat, pork and poultry hams (which accounts for the high intakes of potassium nitrate), miscellaneous (sweeteners in powder).

Cluster 6: Consumers of various staple foods with low additive content
This cluster constituted 52.1% of the study sample, with the highest proportion of women (74.3%). It presented the lowest mean for all food additives components. It was characterized by its lower caloric intake, higher proportion of organic food, lower proportion of UPF in the diet and higher alcohol intake. Participants of this cluster were higher consumers of "staple": whole-grain products, pulses, breakfast cereals with little or no added sugar, vegetable juice, oleaginous fruits, vegetable oils, and cheese.

DISCUSSION

To our knowledge, this large population-based study was the first to estimate chronic exposure to food additive mixtures based on detailed consumption and composition data for a wide range of substances. Forty-eight additives were consumed by more than 10% of the participants, with modified starches and citric acid consumed by more than 90%. The top 50 also included several food additives for which potential adverse health effects have been suggested by recent experimental studies. We identified and described five clusters of participants more specifically exposed to five distinct additive mixtures and one additional cluster gathering participants with overall low additive exposure.

Since 2012, EFSA has started the re-evaluation of all food additives authorized before January 2009. The agency's opinions on an additive are subject to change as evidenced by the update on TiO_2, no longer considered as safe. When possible, EFSA has carried out simulations of exposure, combining average food consumption data from European member states with doses of additives reported by manufacturers, when available. Overall, when comparing exposure estimates with EFSA's, intakes of the NutriNet-Santé population where relatively lower. For instance, for modified starches, we estimated a mean intake of 24.33 mg/kg bodyweight per day (95th percentile: 66.4 mg/kg), versus 112.0 mg/kg bodyweight/day (95th percentile: 235.5 mg/kg) in EFSA's non-brand-loyal scenario, French population group(68); similarly for lecithins: 0.83 mg/kg bodyweight per day (95th percentile: 2.6 mg/kg), versus 6.0 mg/kg bodyweight/day (95th percentile: 13.0 mg/kg)(69). This overall lower exposure may in part be due to the more health-conscious profiles of NutriNet-Santé participants, which may have led to a lower consumption of ultra-processed foods compared to the general population. However, this may also be due to methodological differences: in the present study, presence/absence of food additives was precisely determined based on the commercial brand and the precise list of ingredients, whereas the EFSA stimulations use an average information by product category. Some other studies performed intake estimations for several specific food additives, in particular nitrites/nitrates, colors, monosodium glutamate and sulfites(20,70–85). Although comparisons of different populations are not straightforward, some similarities in the exposure estimates are observed. For instance, in China, similar mean intakes of monosodium glutamate were found: mean (SD): 2.2 (1.6) g/d(20) versus 2.4 (20.2) in the present study. However, as for EFSA simulations and except in rare cases, these studies were based on generic food data (not accounting for the specific brand consumed and thus the precise ingredient list). Besides, these studies focused on one specific additive or a very limited number of additives, which did not permit the investigation of mixtures. A recent study by the French food observatory "*Observatoire de l'Alimentation*" (Oqali) evaluated the occurence of certain food additives in a selection of food products of the French market(86). The additives most frequently found where consistent with the most consumed in our study (e.g. citric acid, modified starches and lecithins in the top 3; acesulfame K as the most used/consumed sweetener).

For several food additives widely consumed in this study, potential adverse health effects have been suggested by recent in-vivo/in-vitro, and – rarely – epidemiological studies. For instance, an experiment in humans demonstrated that phosphatidylcholine found in lecithin is converted by bacteria in the gut into trimethylamine-N-oxide, which may potentially contribute to hardening of the arteries or atherosclerosis and heart attack(87). A potential role in the development of Chron's disease has also been suggested for lecithins(88–90), and an experimental study among humans suggests a link between lecithins and coronary artery disease through the production of a proatherosclerotic metabolite, trimethylamine-N-oxide (TMAO)(87). In a study on ex vivo models of human microbiota, 20 emulsifiers were tested and a large majority (including carboxymethylcellulose, polysorbate 80, carrageenans, guar/xanthan gums, lecithins to a lesser extent), were able to directly modify the gut microbiota

in a way that could promote gut inflammation(91). Carrageenans have been linked to fasting hyperglycemia and exacerbated glucose intolerance and hyperlipidemia without effect on weight in mice(18). Also, sodium nitrite and potassium nitrate intakes have been associated in prospective cohorts with all-cause mortality (nitrates/nitrites from preserved/processed meat)(17), and colorectal, gastric and pancreatic cancers(15,16,92,93), although their impact remains debated. Phosphates have been associated with vascular effects (e.g. endothelial dysfunction and vascular calcification) in experimental studies among humans(29,30). Sulfites have been associated with alteration of the gut and mouth microbiome *in vitro* at concentrations close to those found in foods(94). The effects of non-nutritive sweeteners such as acesulfame K, sucralose and aspartame on human cardiometabolic health and adiposity are controversial(24), and these additives have been linked with hematopoietic neoplasia and gut microbiota alteration in experimental studies on rodents(25–28). Sulfite ammonia caramel, present in almost every cola, might carry 4-methylimidazole (4-MEI) defined as possibly carcinogenic to humans by the International Agency for Research on Cancer, IARC(35,95). Monosodium glutamate might have patho-physiological and toxicological effects on human health(19,21) and was associated with overweight in a prospective cohort(20). Carboxymethylcellulose has been associated with changes in microbiota composition, intestinal inflammation and metabolic syndrome (in-vivo)(96–99), pro-inflammation (in-vivo, ex-vivo)(34,100–103) and promotion of tumor development (in-vivo)(104).

The NMF procedure followed by k-means clustering allowed us to describe profiles of exposure to mixtures of food additives, which fit with specific socio-demographic profiles and dietary behaviors. Although about half of the population study pertained to cluster 6 and tended to have a relatively limited exposure to food additives, the other half of the study population was exposed to different additive mixtures (5 main mixtures identified). In a previous work conducting the exploration of the Open Food Facts database, our team identified clusters of additives found in food products of the French market(14). The mixtures of food additives identified in the present work result 1) from the co-occurrence of several additives in a same industrial product (as shown previously(14)) and 2) from the co-consumption of various food products within usual dietary patterns. For instance, participants of cluster 1 were notably the highest consumers of sweet cakes and cookies, thus, they were particularly exposed to food additives of a specific cluster in our previous work ("stabilizers and emulsifiers mostly used in biscuits and cakes").

So far, detailed information on potential cocktail effects of food additives is lacking. However, several studies started to suggest potential interactions and synergies. For instance, mixture of colorings with sodium benzoate were associated with increased hyperactivity in children(40). Neurotoxic effects were also observed between combinations of brilliant blue with L-glutamic acid and quinoline yellow with aspartame *in vitro*(41) and a mixture of food coloring additives increased oxidative stress in rats(42). Future prospective studies and experimental research should investigate the effects of chronic exposure to these mixtures of food additives, as they are consumed in real life.

Strengths of this study included the large sample size and the accuracy of dietary intake data used to estimate additive exposure at the individual level, which is necessary for future etiological studies (for which population-based simulations are insufficient). Indeed, repeated 24h records allowed us to collect detailed information on >3500 generic foods/beverages, each declined in dozens of commercial brands, which is a strength especially compared to most nutritional studies. Three complementary databases were used to determine their qualitative additive composition and thousands of assays were performed and complemented by EFSA and GSFA data to retrieve information on quantitative doses. However, some limitations should be acknowledged. First, not all food additives could be covered due to a lack of quantitative data

for some additives. However, the latter were not the most relevant in terms of potential public health impact since they were mostly consumed by less than 10.0% of the population. Second, a limitation include the generalizability of the findings: participants of the NutriNet-Santé cohort were more often women, with health conscious behaviors and higher socio-professional and educational levels than the general French population(105). However, this bias was minimized since data were weighted with national census reports. A perspective of this work is to reproduce it in the nationally representative study Esteban (Santé Publique France). Last, industrial products may be reformulated across time by choice of manufacturers or regulation requirements, thereby complicating exposure assessment. However, bias linked to this aspect was limited in the present study since 1) the composition and consumption data were matched taking into account the year (dynamic matching), accounting for different compositions for a same product/brand consumed several years apart; and 2) the top 50 of most consumed food additives computed for 3 different periods of time in the 2009-2020 time-frame, marginally changed, which illustrates the relative stability of the additive exposure. In future etiological studies, it will be possible to study food additive exposure as time-dependent variables.

This large population-based study provided for the first time a comprehensive overview of intakes for a wide range of additives, highlighting a widespread consumption of food additives for which health concerns are currently debated, and identified mixtures of food additives that were associated to consumer and food consumption profiles. Their health impact and potential cocktail effects should be explored in future epidemiological and experimental studies. In the meantime, and following the precautionary principle, several public health authorities worldwide recently started to recommend limiting the consumption of ultra-processed foods and, in practice, choosing food products of better nutritional quality (according to the Nutri-Score(106)) and without or with as few additives as possible(107,108).

Table 1: Description of intakes of the 90 selected food additives, NutriNet-Santé cohort, France 2009-2020 (N=106,489)

Food additive	% of consumers	Median (mg/day)	95th percentile (mg/day)	Mean (SD) (mg/day)	Median (mg/kg bw/day)	95th percentile (mg/kg bw/day)	Mean (SD) (mg/kg bw/day)	ADI (mg/kg bw/day)	% of participants exceeding the ADI (overall population)	% of participants exceeding the ADI (among consumers only)
E 14xx Modified Starches	91.48	1304.66	4270.38	1596.45 (1394.44)	19.81	66.42	24.33 (21.84)	NA	NA	NA
E 330 Citric acid	91.15	1380.84	6193.84	1956.51 (2231.41)	20.71	95.19	29.84 (34.31)	NA	NA	NA
E 322 Lecithins	86.57	35.36	168.33	53.94 (71.99)	0.53	2.64	0.83 (1.1)	NA	NA	NA
E 300 Ascorbic acid	80.56	6.33	62.95	15.85 (32.85)	0.10	0.99	0.25 (0.53)	NA	NA	NA
E 415 Xanthan gum	79.74	303.60	1401.31	439.26 (508.65)	4.63	21.08	6.62 (7.62)	NA	NA	NA
E 440 Pectins	78.98	111.49	697.01	199.74 (301.9)	1.71	10.62	3.04 (4.63)	NA	NA	NA
E 471 Mono-and diglycerides of fatty acids	78.07	101.90	547.24	160.8 (197.42)	1.54	8.39	2.44 (2.98)	NA	NA	NA
E 407 Carrageenan	77.51	18.96	179.01	46.55 (69.88)	0.29	2.70	0.71 (1.07)	75	0	0
E 250 Sodium nitrite	73.93	0.12	0.93	0.28 (0.84)	0.00	0.01	0 (0.01)	0.07	0.45	0.61
E 412 Guar gum	71.00	187.45	1070.91	310.41 (399.22)	2.86	16.13	4.66 (5.93)	NA	NA	NA
E 500 Sodium carbonates	67.10	560.00	4950.00	1267.46 (1913.51)	8.51	76.73	19.62 (29.73)	NA	NA	NA
E 202 Potassium sorbate	65.81	6.40	80.51	19.44 (34.03)	0.10	1.22	0.29 (0.5)	3	0.15	0.23
E 450 Diphosphates	64.36	62.86	715.67	178.33 (308.05)	0.95	11.15	2.74 (4.67)	40	0.02	0.03
E 316 Sodium erythorbate	50.03	0.00	32.19	6.67 (14.69)	0.00	0.46	0.1 (0.22)	6	0	0
E 301 Sodium ascorbate	49.36	0.00	29.04	6.57 (12.18)	0.00	0.43	0.1 (0.18)	NA	NA	NA
E 160c Paprika extract, capsanthin, capsorubin	49.10	0.00	0.86	0.17 (0.38)	0.00	0.01	0 (0.01)	24	0	0
E 331 Sodium citrates	45.17	0.00	401.79	84.22 (218.57)	0.00	5.91	1.26 (3.24)	NA	NA	NA
E 224 Potassium metabisulphite	44.80	0.00	8.22	1.48 (5.01)	0.00	0.13	0.02 (0.07)	0.7	0.11	0.24
E 503 Ammonium carbonates	43.60	0.00	2380.00	484.99 (3091.59)	0.00	36.54	7.42 (16.22)	NA	NA	NA
E 160a Carotenes	43.53	0.00	13.47	2.16 (8.71)	0.00	0.21	0.03 (0.13)	NA	NA	NA
E 950 Acesulfame K	33.99	0.00	22.93	4.31 (14.26)	0.00	0.33	0.06 (0.21)	NA	NA	NA
E 270 Lactic acid	33.88	0.00	10.61	1.87 (5.03)	0.00	0.16	0.03 (0.08)	NA	NA	NA
E 120 Cochineal, Carminic acid, Carmines	33.87	0.00	1.74	0.33 (1.33)	0.00	0.03	0.01 (0.02)	5	0	0
E 100 Curcumin	33.20	0.00	6.16	0.94 (3.45)	0.00	0.09	0.01 (0.05)	NA	NA	NA
E 252 Potassium nitrate	31.64	0.00	0.93	0.18 (0.43)	0.00	0.01	0 (0.01)	3.7	0	0
E 150d Sulphite ammonia caramel	28.79	0.00	588.54	100.38 (337.42)	0.00	8.73	1.49 (5.02)	300	0	0
E 420 Sorbitol	27.96	0.00	274.73	48.19 (155.44)	0.00	4.05	0.74 (2.36)	NA	NA	NA
E 951 Aspartame	27.73	0.00	49.92	8.63 (30.58)	0.00	0.72	0.13 (0.47)	40	0	0
E 422 Glycerol	25.49	0.00	809.46	143.92 (509.56)	0.00	12.70	2.24 (7.73)	NA	NA	NA
E 161b Lutein	25.34	0.00	0.71	0.42 (3.44)	0.00	0.01	0.01 (0.05)	1	0.05	0.18
E 392 Extracts of rosemary	23.52	0.00	6.10	0.94 (2.94)	0.00	0.09	0.01 (0.04)	0.3	0.32	1.36
E 282 Calcium propionate	23.16	0.00	57.52	9.89 (29.18)	0.00	0.92	0.15 (0.45)	NA	NA	NA
E 150a Plain caramel	22.88	0.00	47.98	7.54 (32.57)	0.00	0.73	0.11 (0.49)	300	0	0
E 451 Triphosphates	22.19	0.00	274.34	46.88 (150.79)	0.00	4.18	0.69 (2.24)	40	0.02	0.02
E 452 Polyphosphates	21.11	0.00	178.57	36.18 (170.87)	0.00	2.65	0.54 (2.57)	40	0.02	0.03
E 338 Phosphoric acid	20.11	0.00	76.83	12.71 (44.6)	0.00	1.15	0.19 (0.66)	NA	NA	NA
E 160b Annatto, Bixin, Norbixin	19.53	0.00	0.49	0.07 (0.28)	0.00	0.01	0 (0)	0.3	0	0
E 220 Sulphur dioxide	16.56	0.00	0.47	0.14 (1.17)	0.00	0.01	0 (0.02)	0.7	0.01	0.03
E 1442 Hydroxy propyl distarch phosphate	15.67	0.00	386.90	55.7 (194.75)	0.00	5.72	0.85 (3.08)	NA	NA	NA
E 472e Mono- and diacetyl tartaric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids	15.34	0.00	92.86	15.04 (61.38)	0.00	1.44	0.23 (0.95)	NA	NA	NA
E 621 Monosodium glutamate	15.08	0.00	4605.45	2364.55 (20165.78)	0.00	72.11	36.47 (310.27)	30	7.07	46.74
E 341 Calcium phosphates	14.06	0.00	91.05	23.51 (204.58)	0.00	1.39	0.38 (3.4)	40	0.1	0.71
E 476 Polyglycerol polyricinoleate	13.81	0.00	21.43	3.47 (16.14)	0.00	0.31	0.05 (0.25)	25	0	0
E 955 Sucralose	13.46	0.00	6.50	1.61 (15.1)	0.00	0.10	0.02 (0.24)	NA	NA	NA
E 163 Anthocyanins	12.28	0.00	7.14	1.25 (7.04)	0.00	0.11	0.02 (0.11)	NA	NA	NA
E 306 Tocopherol-rich extract	11.12	0.00	0.45	0.08 (0.39)	0.00	0.01	0 (0.01)	NA	NA	NA
E 150c Ammonia caramel	10.39	0.00	26.79	6.04 (40.08)	0.00	0.41	0.09 (0.62)	300	0	0
E 442 Ammonium phosphatides	10.38	0.00	10.71	4.46 (27.84)	0.00	0.17	0.07 (0.43)	30	0	0
E 481 Sodium stearoyl-2-lactylate	9.77	0.00	30.48	6.01 (32.42)	0.00	0.47	0.09 (0.51)	22	0	0
E 340 Potassium phosphates	7.14	0.00	1.07	2.72 (44.61)	0.00	0.02	0.04 (0.75)	40	0.01	0.09
E 200 Sorbic acid	6.20	0.00	1.97	0.87 (5.5)	0.00	0.03	0.01 (0.09)	3	0	0.06
E 334 Tartaric acid (L(+)-)	5.86	0.00	2.38	1.34 (13.65)	0.00	0.03	0.02 (0.21)	NA	NA	NA
E 133 Brilliant Blue FCF	5.56	0.00	0.00	0.15 (1.67)	0.00	0.00	0 (0.03)	6	0	0
E 172 Iron oxides and hydroxides	5.16	0.00	0.02	0.53 (3.87)	0.00	0.00	0.01 (0.06)	0.5	0.23	4.4
E 385 Calcium disodium ethylene diamine tetra-acetate (Calcium disodium EDTA)	5.07	0.00	0.00	0.02 (0.11)	0.00	0.00	0 (0)	NA	NA	NA
E 339 Sodium phosphates	4.80	0.00	0.00	3.17 (25.42)	0.00	0.00	0.05 (0.4)	40	0	0.02
E 475 Polyglycerol esters of fatty acids	4.26	0.00	0.00	7.3 (55.9)	0.00	0.00	0.11 (0.88)	NA	NA	NA
E 223 Sodium metabisulphite	4.17	0.00	0.00	0.42 (4.08)	0.00	0.00	0.01 (0.06)	0.7	0.18	4.35
E 211 Sodium benzoate	4.02	0.00	0.00	0.4 (5.69)	0.00	0.00	0.01 (0.1)	5	0	0.05
E 960 Steviol glycosides	3.48	0.00	0.00	0.09 (1.44)	0.00	0.00	0 (0.02)	NA	NA	NA
E 102 Tartrazine	3.23	0.00	0.00	0.16 (1.28)	0.00	0.00	0 (0.02)	NA	NA	NA
E 131 Patent Blue V	3.16	0.00	0.00	0.01 (0.34)	0.00	0.00	0 (0.01)	NA	NA	NA
E 473 Sucrose esters of fatty acids	3.15	0.00	0.00	1.12 (11.27)	0.00	0.00	0.02 (0.18)	40	0	0
E 150 Caramel	2.93	0.00	0.00	39.03 (670.33)	0.00	0.00	0.58 (9.48)	300	0.01	0.42
E 234 Nisin	2.24	0.00	0.00	0 (0.01)	0.00	0.00	0 (0)	1	0	0
E 954 Saccharins	2.11	0.00	0.00	0.43 (8)	0.00	0.00	0.01 (0.13)	NA	NA	NA
E 160e Beta-apo-8'-carotenal (C 30)	1.90	0.00	0.00	0.02 (0.31)	0.00	0.00	0 (0)	0.05	0.13	6.95
E 472 Esters of mono- and diglycerides	1.87	0.00	0.00	5.61 (56.47)	0.00	0.00	0.09 (0.85)	NA	NA	NA
E 304 Fatty acid esters of ascorbic acid	1.86	0.00	0.00	0.19 (3.81)	0.00	0.00	0 (0.06)	NA	NA	NA
E 445 Glycerol esters of wood rosins	1.80	0.00	0.00	0.14 (1.73)	0.00	0.00	0 (0.03)	12.5	0	0
E 110 Sunset Yellow FCF/Orange Yellow S	1.50	0.00	0.00	0.07 (0.75)	0.00	0.00	0 (0.01)	1	0	0.06
E 222 Sodium hydrogen sulphite	1.39	0.00	0.00	0.04 (0.62)	0.00	0.00	0 (0.01)	0.7	0	0.2
E 320 Butylated hydroxyanisole (BHA)	1.12	0.00	0.00	0.09 (1.09)	0.00	0.00	0 (0.02)	NA	NA	NA
E 249 Potassium nitrite	0.96	0.00	0.00	0.03 (0.48)	0.00	0.00	0 (0.01)	NA	NA	NA
E 251 Sodium nitrate	0.85	0.00	0.00	0.01 (0.24)	0.00	0.00	0 (0)	3.7	0	0
E 952 Cyclamates	0.67	0.00	0.00	0.04 (0.98)	0.00	0.00	0 (0.01)	NA	NA	NA
E 321 Butylated hydroxytoluene (BHT)	0.59	0.00	0.00	0 (0.05)	0.00	0.00	0 (0)	0.25	0	0.16
E 212 Potassium benzoate	0.56	0.00	0.00	0.06 (1.2)	0.00	0.00	0 (0.02)	NA	NA	NA
E 104 Quinoline Yellow	0.35	0.00	0.00	0.01 (0.18)	0.00	0.00	0 (0)	NA	NA	NA
E 280 Propionic acid	0.24	0.00	0.00	0.01 (0.33)	0.00	0.00	0 (0.01)	NA	NA	NA
E 302 Calcium ascorbate	0.19	0.00	0.00	0 (0.04)	0.00	0.00	0 (0)	NA	NA	NA
E 444 Sucrose acetate isobutyrate	0.13	0.00	0.00	0.02 (0.75)	0.00	0.00	0 (0.01)	20	0	0
E 482 Calcium stearoyl-2-lactylate	0.12	0.00	0.00	0.05 (2.18)	0.00	0.00	0 (0.04)	22	0	0

E 962 Salt of aspartame-acesulfame	0.07	0.00	0.00	0 (0.05)	0.00	0.00	0 (0)	NA	NA	NA
E 129 Allura Red AC	0.06	0.00	0.00	0 (0.05)	0.00	0.00	0 (0)	7	0	0
E 242 Dimethyl dicarbonate	0.05	0.00	0.00	0.01 (0.66)	0.00	0.00	0 (0.01)	NA	NA	NA
E 132 Indigotine, Indigo carmine	0.05	0.00	0.00	0 (0)	0.00	0.00	0 (0)	5	0	0
E 319 Tertiary-butyl hydroquinone (TBHQ)	0.05	0.00	0.00	0 (0.08)	0.00	0.00	0 (0)	0.7	0	0
E 435 Polyoxyethylene sorbitan monostearate (polysorbate 60)	0.05	0.00	0.00	0.01 (0.95)	0.00	0.00	0 (0.02)	25	0	0
E 285 Sodium tetraborate (borax)	0.03	0.00	0.00	0.01 (0.45)	0.00	0.00	0 (0.01)	0.16	0	15.15

Weighted according to the French national census report data by using the CALMAR macro run by sex and based on age, socio-professional category and housing area(60).

Table 2: Sociodemographic and lifestyle characteristics of clusters of food additive consumers, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2020 (N=106,489)

Characteristics	All participants (N=106,489)	Cluster 1 (N=10,478)	Cluster 2 (N=15,678)	Cluster 3 (N=8,944)	Cluster 4 (N=13,112)	Cluster 5 (N=2,753)	Cluster 6 (N=55,524)	*p* value*
Main additive intakes		Consumers of additives found in cookies and sweet cakes	Consumers of additives found in broths, meat substitutes, butter and bread	Consumers of additives found in dairy desserts, breakfast cereals and pastries	Consumers of additives found in industrial sauces and processed meat	Consumers of additives found in sugary and artificially sweetened sodas	Consumers of various staple foods with low additive content	
Percent of the sample	100	9.84	14.72	8.40	12.31	2.59	52.14	
Age in years (mean (SD))	42.94 (16.13)	36.53 (13.6)	48.54 (15.91)	39.59 (15.55)	40.56 (16.14)	34.98 (10.96)	44.06 (15.85)	< 0.001
Women	69.28	63.52	70.61	64.96	55.34	73.02	74.3	< 0.001
Height in cm (mean (SD))	166.7 (8.56)	167.88 (9)	166.28 (8.45)	167.65 (8.54)	168.12 (8.53)	167.71 (8.56)	166.05 (8.36)	< 0.001
Body mass index in kg/m² (mean (SD))	23.73 (4.58)	23.2 (4.32)	24.12 (4.36)	23.98 (4.69)	24.35 (5.14)	25.21 (6)	23.46 (4.37)	< 0.001
IPAQ physical activity level:								
high	30.68	24.70	33.60	32.17	31.21	25.34	30.86	< 0.001
moderate	35.69	36.78	36.18	32.27	33.32	35.34	36.55	< 0.001
low	18.71	20.58	17.02	20.56	18.05	23.61	18.48	< 0.001
Education level:								
primary	4.30	2.63	5.45	3.16	6.98	1.94	3.86	< 0.001
secondary	37.87	34.57	40.35	41.14	39.36	35.44	36.95	< 0.001
undergraduate	4.30	25.82	23.23	26.05	21.81	28.05	24.74	< 0.001
postgraduate	27.29	32.57	23.94	24.99	24.13	29.99	28.36	< 0.001
Smoking status:								
never	49.57	57.41	51.98	55.16	47.78	42.64	47.15	< 0.001
former	33.65	25.59	37.4	28.79	31.91	30.05	35.56	< 0.001
current	16.60	16.87	10.48	15.88	20.19	27.25	17.06	< 0.001
Energy intake without alcohol in kcal/d (mean (SD))	1898.65 (497.27)	2084.59 (542.2)	1891.2 (467.13)	2016.21 (493.93)	2052.22 (524.03)	1914.62 (562.42)	1809.66 (449.18)	< 0.001
Alcohol intake in g/d (mean (SD))**	8.01 (0.04)	5.06 (0.11)	6.76 (0.09)	5.99 (0.12)	9.04 (0.10)	5.44 (0.23)	9.12 (0.05)	< 0.001
Carbohydrate intake in g/d (mean (SD))**	197.50 (0.10)	201.34 (0.34)	202.34 (0.27)	203.44 (0.36)	194.79 (0.29)	197.89 (0.68)	195.04 (0.15)	< 0.001
Lipid intake in g/d (mean (SD))**	81.18 (0.04)	84.57 (0.13)	79.27 (0.11)	80.29 (0.14)	81.44 (0.11)	80.77 (0.27)	81.21 (0.06)	< 0.001
Protein intake in g/d (mean (SD))**	79.08 (0.05)	72.90 (0.15)	80.65 (0.12)	78.76 (0.16)	79.34 (0.13)	83.57 (0.31)	79.55 (0.07)	< 0.001
Sodium intake in mg/d (mean (SD))**	2731.28 (2.05)	2502.93 (6.53)	2891.93 (5.19)	2686.52 (7.04)	2806.67 (5.58)	2806.51 (13.16)	2710.69 (2.88)	< 0.001
Proportion of ultra-processed food in the diet in weight	0.34 (0.00)	0.43 (0.00)	0.32 (0.00)	0.40 (0.00)	0.36 (0.00)	0.45 (0.00)	0.31 (0.00)	< 0.001
Proportion of organic food in the diet in weight	0.21 (0.00)	0.19 (0.00)	0.22 (0.00)	0.16 (0.00)	0.15 (0.00)	0.11 (0.01)	0.23 (0.00)	< 0.001

Weighted according to the French national census report data by using the CALMAR macro run by sex and based on age, socio-professional category and housing area(60). Values are percentages unless stated otherwise.
IPAQ was available for 91,675 participants, education for 99,725, smoking status for 106,242 and proportion of organic food for 28075 participants.
*Comparisons between clusters using Chi-square tests or linear regressions, as appropriate.
**Adjusted for energy intake and number of 24h dietary records.

Table 3: Intake of food additives according to clusters of food additive consumers, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2020 (N=106,489)*

Food additive	Mean daily food additive intake in mg/d							*p* value**
	All participants	Cluster 1 (N=10,478)	Cluster 2 (N=15,678)	Cluster 3 (N=8,944)	Cluster 4 (N=13,112)	Cluster 5 (N=2,753)	Cluster 6 (N=55,524)	
E 14xx Modified Starches	1586.10 (4.25)	1421.79 (9.59)	3721.10 (7.63)	1833.86 (10.35)	1858.91 (8.21)	1614.79 (19.34)	865.89 (4.23)	< 0.001
E 330 Citric acid	1928.04 (6.72)	2720.71 (20.82)	2421.20 (16.57)	1895.63 (22.47)	2810.04 (17.82)	2246.35 (42.00)	1394.14 (9.18)	< 0.001
E 322 Lecithins	52.74 (0.21)	109.99 (0.65)	42.54 (0.52)	75.81 (0.71)	52.24 (0.56)	73.16 (1.32)	40.42 (0.29)	< 0.001
E 440 Pectins	198.70 (0.93)	188.15 (2.91)	292.04 (2.31)	234.42 (3.14)	267.19 (2.49)	365.19 (5.86)	141.63 (1.28)	< 0.001
E 300 Ascorbic acid	15.69 (0.10)	12.48 (0.16)	10.80 (0.12)	12.21 (0.17)	13.17 (0.13)	11.47 (0.32)	8.58 (0.07)	< 0.001
E 415 Xanthan gum	432.42 (1.53)	426.87 (3.89)	360.25 (3.10)	523.25 (4.20)	1187.87 (3.33)	459.06 (7.85)	244.42 (1.72)	< 0.001
E 471 Mono-and diglycerides of fatty acids	157.67 (0.59)	229.46 (1.84)	143.12 (1.46)	224.47 (1.99)	215.26 (1.58)	205.29 (3.71)	120.62 (0.81)	< 0.001
E 407 Carrageenan	45.83 (0.21)	36.52 (0.47)	32.52 (0.38)	210.03 (0.51)	40.57 (0.41)	53.27 (0.96)	26.18 (0.21)	< 0.001
E 202 Potassium sorbate	19.12 (0.10)	26.04 (0.32)	13.91 (0.25)	26.59 (0.34)	43.74 (0.27)	24.00 (0.64)	11.75 (0.14)	< 0.001
E 412 Guar gum	305.14 (1.20)	267.82 (3.04)	210.15 (2.42)	340.44 (3.29)	912.31 (2.60)	353.50 (6.14)	176.18 (1.34)	< 0.001
E 250 Sodium nitrite	0.27 (0.00)	0.25 (0.00)	0.20 (0.00)	0.24 (0.00)	0.39 (0.00)	0.30 (0.01)	0.18 (0.00)	< 0.001
E 500 Sodium carbonates	1241.62 (5.75)	4631.22 (14.84)	882.56 (11.81)	1304.14 (16.02)	912.12 (12.70)	1420.19 (29.94)	773.57 (6.55)	< 0.001
E 450 Diphosphates	174.44 (0.93)	530.81 (2.74)	133.99 (2.18)	220.76 (2.96)	164.58 (2.35)	189.05 (5.53)	113.44 (1.21)	< 0.001
E 950 Acesulfame K	4.30 (0.04)	4.32 (0.11)	2.83 (0.09)	4.28 (0.12)	4.71 (0.10)	62.75 (0.23)	2.12 (0.05)	< 0.001
E 160a Carotenes	2.11 (0.03)	3.20 (0.09)	1.78 (0.07)	3.01 (0.09)	2.94 (0.07)	4.14 (0.17)	1.55 (0.04)	< 0.001
E 331 Sodium citrates	83.51 (0.67)	79.45 (1.68)	63.54 (1.34)	98.30 (1.81)	93.97 (1.44)	952.36 (3.39)	45.11 (0.74)	< 0.001
E 951 Aspartame	8.67 (0.09)	6.37 (0.26)	6.73 (0.21)	7.65 (0.28)	8.81 (0.22)	107.29 (0.53)	5.28 (0.12)	< 0.001
E 301 Sodium ascorbate	6.48 (0.04)	7.39 (0.12)	5.84 (0.09)	7.19 (0.13)	9.43 (0.10)	9.61 (0.24)	5.49 (0.05)	< 0.001
E 160c Paprika extract, capsanthin, capsorubin	0.17 (0.00)	0.21 (0.00)	0.18 (0.00)	0.25 (0.00)	0.30 (0.00)	0.37 (0.01)	0.11 (0.00)	< 0.001
E 316 Sodium erythorbate	6.57 (0.04)	6.89 (0.14)	5.91 (0.11)	6.50 (0.15)	12.66 (0.12)	8.69 (0.29)	5.05 (0.06)	< 0.001
E 224 Potassium metabisulphite	1.45 (0.02)	3.14 (0.05)	0.85 (0.04)	1.21 (0.05)	3.56 (0.04)	1.75 (0.10)	0.79 (0.02)	< 0.001
E 503 Ammonium carbonates	473.10 (3.31)	2425.29 (8.55)	232.17 (6.80)	353.66 (9.23)	316.65 (7.32)	477.72 (17.25)	234.71 (3.77)	< 0.001
E 270 Lactic acid	1.85 (0.02)	2.22 (0.05)	1.87 (0.04)	2.78 (0.05)	2.57 (0.04)	1.86 (0.10)	1.43 (0.02)	< 0.001
E 150d Sulphite ammonia caramel	98.74 (1.03)	86.84 (2.29)	32.72 (1.82)	91.00 (2.47)	79.84 (1.96)	1652.56 (4.62)	55.22 (1.01)	< 0.001
E 100 Curcumin	0.95 (0.01)	0.75 (0.03)	1.50 (0.03)	2.43 (0.04)	1.11 (0.03)	2.88 (0.07)	0.45 (0.01)	< 0.001
E 120 Cochineal, Carminic acid, Carmines	0.33 (0.00)	0.43 (0.02)	0.35 (0.01)	0.41 (0.02)	0.81 (0.01)	0.69 (0.03)	0.23 (0.01)	< 0.001
E 252 Potassium nitrate	0.18 (0.00)	0.19 (0.00)	0.14 (0.00)	0.19 (0.00)	0.19 (0.00)	0.21 (0.01)	0.18 (0.00)	< 0.001
E 422 Glycerol	140.84 (1.56)	436.34 (4.92)	110.12 (3.91)	154.75 (5.31)	129.28 (4.21)	188.44 (9.92)	92.59 (2.17)	< 0.001
E 282 Calcium propionate	9.76 (0.09)	12.13 (0.29)	7.00 (0.23)	15.94 (0.31)	13.26 (0.25)	13.32 (0.58)	8.08 (0.13)	< 0.001
E 420 Sorbitol	47.05 (0.47)	108.99 (1.51)	35.11 (1.20)	67.04 (1.63)	46.64 (1.29)	57.72 (3.05)	35.28 (0.67)	< 0.001
E 150a Plain caramel	7.38 (0.10)	9.23 (0.32)	5.22 (0.25)	12.76 (0.34)	15.75 (0.27)	11.28 (0.64)	4.48 (0.14)	< 0.001
E 161b Lutein	0.42 (0.01)	0.58 (0.03)	0.60 (0.03)	0.41 (0.04)	0.67 (0.03)	1.16 (0.07)	0.24 (0.01)	< 0.001
E 338 Phosphoric acid	12.50 (0.14)	10.94 (0.30)	3.71 (0.24)	11.46 (0.33)	9.94 (0.26)	218.30 (0.61)	6.76 (0.13)	< 0.001
E 451 Triphosphates	46.02 (0.46)	64.00 (1.45)	34.01 (1.16)	57.72 (1.57)	120.62 (1.24)	53.56 (2.93)	24.73 (0.64)	< 0.001
E 452 Polyphosphates	35.43 (0.52)	28.19 (1.67)	25.18 (1.33)	96.99 (1.80)	71.68 (1.43)	46.16 (3.36)	20.13 (0.74)	< 0.001
E 476 Polyglycerol polyricinoleate	3.42 (0.05)	6.09 (0.16)	2.80 (0.13)	5.76 (0.17)	3.67 (0.14)	5.60 (0.32)	2.55 (0.07)	< 0.001
E 392 Extracts of rosemary	0.93 (0.01)	1.01 (0.03)	1.19 (0.02)	1.00 (0.03)	1.10 (0.02)	1.36 (0.06)	0.76 (0.01)	< 0.001
E 955 Sucralose	1.59 (0.05)	1.97 (0.15)	1.05 (0.12)	1.96 (0.16)	2.17 (0.13)	10.19 (0.30)	1.08 (0.07)	< 0.001
E 160b Annatto, Bixin, Norbixin	0.07 (0.00)	0.06 (0.00)	0.06 (0.00)	0.24 (0.00)	0.10 (0.00)	0.08 (0.01)	0.04 (0.00)	< 0.001

E 1442 Hydroxy propyl distarch phosphate	55.26 (0.60)	46.84 (1.83)	36.94 (1.46)	252.22 (1.98)	43.09 (1.57)	82.98 (3.69)	32.51 (0.81)	< 0.001
E 220 Sulphur dioxide	0.14 (0.00)	0.21 (0.01)	0.12 (0.01)	0.10 (0.01)	0.11 (0.01)	0.50 (0.03)	0.12 (0.01)	< 0.001
E 472e Mono- and diacetyl tartaric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids	14.88 (0.19)	54.62 (0.59)	8.69 (0.47)	17.16 (0.64)	16.52 (0.51)	17.45 (1.19)	8.29 (0.26)	< 0.001
E 621 Monosodium glutamate	2352.51 (61.96)	2801.03 (199.03)	3710.40 (158.38)	1863.33 (214.81)	2542.92 (170.32)	1649.70 (401.44)	1922.60 (87.77)	< 0.001
E 306 Tocopherol-rich extract	0.08 (0.00)	0.07 (0.00)	0.06 (0.00)	0.07 (0.00)	0.15 (0.00)	0.11 (0.01)	0.07 (0.00)	< 0.001
E 341 Calcium phosphates	23.25 (0.63)	47.53 (2.02)	27.05 (1.61)	25.91 (2.18)	15.77 (1.73)	29.44 (4.07)	18.72 (0.89)	< 0.001
E 481 Sodium stearoyl-2-lactylate	5.91 (0.10)	12.00 (0.32)	3.19 (0.25)	10.55 (0.34)	6.76 (0.27)	12.05 (0.64)	4.32 (0.14)	< 0.001
E 150c Ammonia caramel	5.94 (0.12)	9.06 (0.40)	6.60 (0.31)	8.91 (0.43)	5.80 (0.34)	8.43 (0.80)	4.59 (0.17)	< 0.001
E 163 Anthocyanins	1.22 (0.02)	1.49 (0.07)	1.13 (0.06)	2.61 (0.07)	1.59 (0.06)	3.32 (0.14)	0.79 (0.03)	< 0.001
E 385 Calcium disodium ethylene diamine tetra-acetate (Calcium disodium EDTA)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.01 (0.00)	< 0.001
E 960 Steviol glycosides	0.09 (0.00)	0.09 (0.01)	0.10 (0.01)	0.14 (0.02)	0.10 (0.01)	0.21 (0.03)	0.07 (0.01)	< 0.001
E 340 Potassium phosphates	2.72 (0.14)	3.62 (0.44)	2.07 (0.35)	4.01 (0.48)	2.33 (0.38)	9.11 (0.89)	2.35 (0.19)	< 0.001
E 442 Ammonium phosphatides	4.38 (0.09)	3.86 (0.27)	1.97 (0.22)	13.36 (0.30)	6.10 (0.23)	7.19 (0.55)	3.17 (0.12)	< 0.001
E 334 Tartaric acid (L(+)-)	1.31 (0.04)	2.24 (0.13)	1.28 (0.11)	1.16 (0.15)	1.34 (0.12)	1.82 (0.27)	1.14 (0.06)	< 0.001
E 200 Sorbic acid	0.85 (0.02)	2.11 (0.08)	0.85 (0.06)	1.11 (0.08)	1.28 (0.06)	1.18 (0.15)	0.87 (0.03)	< 0.001
E 223 Sodium metabisulphite	0.41 (0.01)	0.23 (0.04)	0.76 (0.03)	0.35 (0.04)	1.24 (0.03)	0.28 (0.08)	0.15 (0.02)	< 0.001
E 211 Sodium benzoate	0.40 (0.02)	0.32 (0.06)	0.22 (0.04)	0.43 (0.06)	0.38 (0.05)	1.73 (0.11)	0.42 (0.02)	< 0.001
E 133 Brilliant Blue FCF	0.15 (0.01)	0.23 (0.02)	0.10 (0.01)	0.19 (0.02)	0.26 (0.01)	0.38 (0.03)	0.12 (0.01)	< 0.001
E 339 Sodium phosphates	3.15 (0.08)	4.03 (0.25)	4.02 (0.20)	3.46 (0.27)	2.97 (0.21)	5.58 (0.51)	2.60 (0.11)	< 0.001
E 172 Iron oxides and hydroxides	0.52 (0.01)	0.35 (0.04)	0.40 (0.03)	0.34 (0.04)	1.84 (0.03)	0.56 (0.08)	0.27 (0.02)	< 0.001
E 475 Polyglycerol esters of fatty acids	7.16 (0.17)	15.58 (0.55)	3.79 (0.44)	11.83 (0.59)	7.55 (0.47)	19.48 (1.11)	5.16 (0.24)	< 0.001
E 954 Saccharins	0.42 (0.02)	0.16 (0.08)	0.30 (0.06)	0.24 (0.09)	1.23 (0.07)	1.29 (0.16)	0.28 (0.03)	< 0.001
E 131 Patent Blue V	0.01 (0.00)	0.12 (0.01)	0.05 (0.01)	0.08 (0.01)	0.08 (0.01)	0.29 (0.02)	0.07 (0.00)	< 0.001
E 150 Caramel	37.96 (2.06)	22.36 (6.62)	30.78 (5.27)	45.08 (7.15)	50.93 (5.67)	57.85 (13.36)	37.66 (2.92)	< 0.001
E 473 Sucrose esters of fatty acids	1.11 (0.03)	2.36 (0.11)	0.79 (0.09)	1.24 (0.12)	1.25 (0.10)	1.59 (0.22)	0.89 (0.05)	< 0.001
E 102 Tartrazine	0.16 (0.00)	0.18 (0.01)	0.11 (0.01)	0.18 (0.01)	0.31 (0.01)	0.22 (0.03)	0.12 (0.01)	< 0.001
E 445 Glycerol esters of wood rosins	0.14 (0.01)	0.13 (0.02)	0.10 (0.01)	0.20 (0.02)	0.30 (0.01)	0.84 (0.03)	0.08 (0.01)	< 0.001
E 234 Nisin	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	< 0.001
E 304 Fatty acid esters of ascorbic acid	0.19 (0.01)	0.17 (0.04)	0.71 (0.03)	0.19 (0.04)	0.11 (0.03)	0.35 (0.08)	0.06 (0.02)	< 0.001
E 160e Beta-apo-8'-carotenal (C 30)	0.02 (0.00)	0.03 (0.00)	0.01 (0.00)	0.02 (0.00)	0.02 (0.00)	0.06 (0.01)	0.01 (0.00)	< 0.001
E 952 Cyclamates	0.04 (0.00)	0.04 (0.01)	0.05 (0.01)	0.06 (0.01)	0.03 (0.01)	0.21 (0.02)	0.03 (0.00)	< 0.001
E 472 Esters of mono- and diglycerides	5.42 (0.17)	5.28 (0.56)	5.53 (0.44)	4.50 (0.60)	5.93 (0.48)	11.72 (1.12)	5.14 (0.25)	< 0.001
E 320 Butylated hydroxyanisole (BHA)	0.09 (0.00)	0.07 (0.01)	0.31 (0.01)	0.06 (0.01)	0.05 (0.01)	0.07 (0.02)	0.05 (0.00)	< 0.001
E 222 Sodium hydrogen sulphite	0.04 (0.00)	0.07 (0.01)	0.03 (0.00)	0.04 (0.01)	0.08 (0.01)	0.06 (0.01)	0.02 (0.00)	< 0.001
E 110 Sunset Yellow FCF/Orange Yellow S	0.07 (0.00)	0.05 (0.01)	0.06 (0.01)	0.08 (0.01)	0.16 (0.01)	0.04 (0.01)	0.05 (0.00)	< 0.001
E 251 Sodium nitrate	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	< 0.001
E 212 Potassium benzoate	0.06 (0.00)	0.06 (0.01)	0.04 (0.01)	0.07 (0.01)	0.06 (0.01)	0.37 (0.02)	0.05 (0.01)	< 0.001
E 249 Potassium nitrite	0.03 (0.00)	0.06 (0.00)	0.02 (0.00)	0.03 (0.01)	0.04 (0.00)	0.03 (0.01)	0.02 (0.00)	< 0.001
E 321 Butylated hydroxytoluene (BHT)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	< 0.001
E 104 Quinoline Yellow	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	0.04 (0.00)	0.00 (0.00)	< 0.001
E 280 Propionic acid	0.01 (0.00)	0.16 (0.03)	0.06 (0.03)	0.12 (0.04)	0.37 (0.03)	0.28 (0.07)	0.04 (0.01)	< 0.001
E 482 Calcium stearoyl-2-lactylate	0.05 (0.01)	0.13 (0.02)	0.02 (0.02)	0.12 (0.02)	0.07 (0.02)	0.11 (0.04)	0.02 (0.01)	< 0.001
E 302 Calcium ascorbate	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	< 0.001
E 444 Sucrose acetate isobutyrate	0.02 (0.00)	0.03 (0.01)	0.02 (0.01)	0.03 (0.01)	0.03 (0.01)	0.04 (0.02)	0.01 (0.00)	< 0.001

E 242 Dimethyl dicarbonate	0.01 (0.00)	0.00 (0.01)	0.02 (0.01)	0.01 (0.01)	0.01 (0.01)	0.00 (0.01)	0.01 (0.00)	< 0.001
E 129 Allura Red AC	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	< 0.001
E 962 Salt of aspartame-acesulfame	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	< 0.001
E 132 Indigotine, Indigo carmine	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.02
E 319 Tertiary-butyl hydroquinone (TBHQ)	0.00 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	< 0.001
E 285 Sodium tetraborate (borax)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.01 (0.01)	0.01 (0.00)	0.03
E 435 Polyoxyethylene sorbitan monostearate (polysorbate 60)	0.01 (0.00)	0.02 (0.01)	0.01 (0.01)	0.02 (0.01)	0.01 (0.01)	0.02 (0.02)	0.01 (0.00)	< 0.001

Weighted according to the French national census report data by using the CALMAR macro run by sex and based on age, socio-professional category and housing area(60).
* Mean (SD), adjusted for energy intake and number of 24h dietary records.
** *p* values for comparisons between clusters using linear regression.

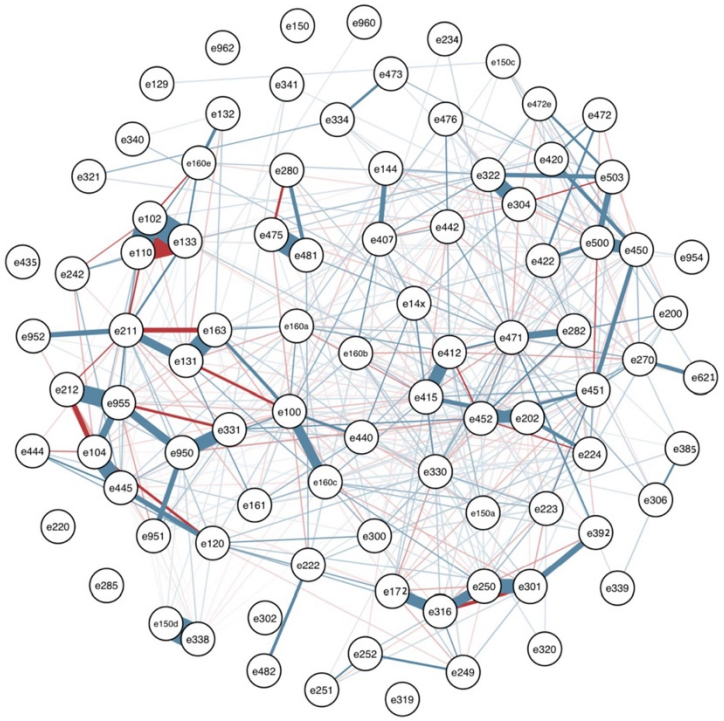
Table 4: Consumption of food groups according to clusters of food additive consumers, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2020 (N=106,489)*

	Mean daily food intake in mg/d							
Food group	All participants	Cluster 1 (N=10,478)	Cluster 2 (N=15,678)	Cluster 3 (N=8,944)	Cluster 4 (N=13,112)	Cluster 5 (N=2,753)	Cluster 6 (N=55,524)	*p* value**
Fruits	190.83 (0.45)	159.61 (1.44)	212.19 (1.14)	163.54 (1.58)	166.03 (1.24)	149.41 (2.91)	202.84 (0.64)	< 0.001
Dried fruits	2.29 (0.02)	1.41 (0.08)	2.90 (0.06)	1.53 (0.09)	1.30 (0.07)	1.25 (0.16)	2.69 (0.04)	< 0.001
Salted oleaginous fruits	1.37 (0.01)	1.29 (0.04)	1.04 (0.03)	1.05 (0.05)	1.45 (0.04)	1.55 (0.08)	1.51 (0.02)	< 0.001
Natural oleaginous fruits	3.33 (0.03)	1.50 (0.10)	4.25 (0.08)	1.57 (0.11)	1.55 (0.08)	1.63 (0.19)	4.22 (0.04)	< 0.001
Vegetables	220.02 (0.38)	169.30 (1.19)	274.48 (0.94)	223.02 (1.30)	200.38 (1.02)	188.81 (2.39)	219.16 (0.52)	< 0.001
Pulses	12.09 (0.08)	9.34 (0.24)	12.87 (0.19)	9.85 (0.26)	8.57 (0.21)	7.99 (0.49)	13.82 (0.11)	< 0.001
Meat	43.37 (0.12)	44.81 (0.40)	41.79 (0.32)	45.25 (0.44)	40.96 (0.34)	47.58 (0.80)	43.70 (0.18)	< 0.001
Poultry	25.50 (0.09)	22.97 (0.30)	24.44 (0.24)	27.13 (0.33)	28.65 (0.26)	32.87 (0.60)	24.90 (0.13)	< 0.001
Eggs	14.29 (0.06)	12.72 (0.21)	17.21 (0.16)	11.94 (0.22)	13.76 (0.18)	15.23 (0.41)	14.17 (0.09)	< 0.001
Pork and poultry hams	11.85 (0.05)	12.21 (0.17)	11.01 (0.14)	13.67 (0.19)	13.93 (0.15)	19.76 (0.34)	10.85 (0.08)	< 0.001
Fish and seafood delicatessens	2.81 (0.03)	2.53 (0.10)	2.56 (0.08)	3.07 (0.11)	3.07 (0.08)	6.44 (0.19)	2.66 (0.04)	< 0.001
Fish	30.66 (0.11)	23.06 (0.34)	31.20 (0.27)	26.53 (0.37)	35.93 (0.29)	26.47 (0.68)	31.43 (0.15)	< 0.001
Seafood	7.48 (0.05)	5.87 (0.17)	7.06 (0.13)	6.74 (0.18)	8.12 (0.14)	7.69 (0.33)	7.86 (0.07)	< 0.001
Offal	3.71 (0.04)	2.18 (0.11)	4.30 (0.09)	2.47 (0.13)	2.88 (0.10)	2.65 (0.23)	4.27 (0.05)	< 0.001
Cheeses	36.42 (0.08)	35.03 (0.26)	35.56 (0.20)	33.43 (0.28)	34.22 (0.22)	36.03 (0.52)	38.00 (0.11)	< 0.001
Butter	7.01 (0.02)	5.35 (0.08)	8.29 (0.06)	6.35 (0.08)	6.08 (0.07)	5.39 (0.16)	7.36 (0.03)	< 0.001
Margarines	2.19 (0.02)	1.46 (0.05)	2.74 (0.04)	2.37 (0.06)	2.50 (0.04)	1.34 (0.10)	2.08 (0.02)	< 0.001
Oils	9.34 (0.03)	8.90 (0.08)	8.35 (0.07)	7.46 (0.09)	8.35 (0.07)	8.46 (0.17)	10.31 (0.04)	< 0.001
Other fats	7.36 (0.03)	6.87 (0.09)	12.50 (0.07)	8.15 (0.10)	6.51 (0.08)	6.40 (0.18)	6.04 (0.04)	< 0.001
Pasta	35.45 (0.14)	34.89 (0.44)	31.81 (0.35)	36.26 (0.48)	35.07 (0.38)	38.71 (0.88)	36.49 (0.19)	< 0.001
Potatoes	48.05 (0.14)	42.39 (0.45)	64.31 (0.36)	42.46 (0.49)	47.96 (0.39)	42.63 (0.91)	45.36 (0.20)	< 0.001
Rice	19.37 (0.09)	16.86 (0.30)	16.30 (0.24)	18.09 (0.33)	22.45 (0.26)	18.29 (0.60)	20.24 (0.13)	< 0.001
Rice, wholegrain foods	2.47 (0.04)	1.59 (0.12)	2.89 (0.10)	1.55 (0.14)	1.10 (0.11)	1.31 (0.25)	3.06 (0.05)	< 0.001
Pasta, whole foods	3.04 (0.05)	2.05 (0.15)	2.89 (0.12)	2.24 (0.16)	1.74 (0.13)	2.40 (0.30)	3.75 (0.06)	< 0.001
Semolina	5.23 (0.04)	4.42 (0.14)	4.45 (0.11)	4.62 (0.15)	7.52 (0.12)	4.67 (0.28)	5.16 (0.06)	< 0.001
Other whole grains	0.64 (0.01)	0.55 (0.04)	0.59 (0.03)	0.58 (0.04)	0.38 (0.03)	0.85 (0.08)	0.73 (0.02)	< 0.001
Other starches and tubers	1.27 (0.03)	0.98 (0.09)	1.62 (0.07)	1.00 (0.10)	0.61 (0.08)	0.53 (0.18)	1.46 (0.04)	< 0.001
Breads, rusks, wholemeal foods	25.50 (0.12)	16.74 (0.37)	31.32 (0.29)	19.67 (0.40)	19.67 (0.32)	19.97 (0.74)	28.07 (0.16)	< 0.001
Other cereals	6.72 (0.05)	6.13 (0.17)	6.69 (0.14)	5.48 (0.19)	4.70 (0.15)	4.64 (0.35)	7.64 (0.08)	< 0.001
Flours	0.81 (0.01)	0.61 (0.03)	1.25 (0.02)	0.94 (0.03)	0.49 (0.03)	0.69 (0.06)	0.79 (0.01)	< 0.001
Flours, wholemeal feeds	0.09 (0.00)	0.04 (0.01)	0.10 (0.01)	0.04 (0.01)	0.01 (0.01)	0.03 (0.03)	0.13 (0.01)	< 0.001
Bread, rusks	80.01 (0.18)	68.06 (0.57)	83.50 (0.45)	80.72 (0.62)	86.68 (0.49)	68.50 (1.14)	79.95 (0.25)	< 0.001
Non-alcoholic, unsweetened drinks (except juices)	1057.87 (1.64)	1051.93 (5.22)	1068.47 (4.14)	1034.49 (5.72)	985.89 (4.50)	1265.51 (10.53)	1068.21 (2.31)	< 0.001
Milk	81.46 (0.37)	73.15 (1.19)	86.61 (0.95)	83.96 (1.31)	82.07 (1.03)	82.93 (2.40)	80.87 (0.53)	< 0.001
100% pure fruit juice	52.85 (0.24)	60.91 (0.78)	44.50 (0.62)	62.71 (0.85)	47.23 (0.67)	49.10 (1.57)	53.91 (0.34)	< 0.001
Broths, preparation liquids...	29.15 (0.14)	19.94 (0.39)	78.43 (0.31)	20.76 (0.43)	24.39 (0.34)	15.72 (0.78)	19.12 (0.17)	< 0.001
Alcoholic Beverages	96.39 (0.45)	63.56 (1.42)	79.48 (1.13)	72.92 (1.56)	104.62 (1.22)	67.18 (2.87)	110.69 (0.63)	< 0.001
Sweetened non-alcoholic drinks	48.33 (0.34)	71.18 (1.08)	26.32 (0.85)	54.33 (1.18)	61.09 (0.93)	164.20 (2.17)	41.08 (0.48)	< 0.001
Vegetable Juice	1.64 (0.04)	1.38 (0.14)	1.22 (0.11)	1.50 (0.16)	1.21 (0.12)	1.69 (0.29)	1.95 (0.06)	< 0.001
Fatty and sweet cakes	12.38 (0.07)	24.05 (0.23)	11.46 (0.18)	12.68 (0.25)	12.88 (0.20)	12.71 (0.46)	10.26 (0.10)	< 0.001

Fatty and salty products	6.72 (0.04)	9.19 (0.11)	6.61 (0.09)	7.25 (0.12)	7.01 (0.10)	7.66 (0.23)	6.08 (0.05)	< 0.001
Fatty and sweet cookies	8.26 (0.05)	26.29 (0.13)	6.16 (0.11)	7.57 (0.15)	6.23 (0.11)	8.94 (0.27)	6.06 (0.06)	< 0.001
Sweet products	21.20 (0.06)	17.02 (0.20)	23.54 (0.16)	21.73 (0.22)	20.41 (0.17)	16.00 (0.40)	21.65 (0.09)	< 0.001
Fatty cakes, or sweet cakes, or low-fat and low-sweet cakes	17.72 (0.09)	20.89 (0.27)	17.80 (0.22)	21.02 (0.30)	23.04 (0.24)	16.08 (0.55)	15.30 (0.12)	< 0.001
Viennese pastries	9.27 (0.06)	12.35 (0.18)	6.91 (0.15)	12.96 (0.20)	9.52 (0.16)	13.10 (0.37)	8.58 (0.08)	< 0.001
Aperitif products	4.05 (0.03)	4.74 (0.09)	2.99 (0.07)	3.78 (0.10)	4.52 (0.08)	6.01 (0.19)	4.06 (0.04)	< 0.001
Sweet cookies	0.69 (0.01)	1.95 (0.03)	0.54 (0.03)	0.74 (0.04)	0.55 (0.03)	0.76 (0.07)	0.53 (0.01)	< 0.001
Fatty and sweet products	20.37 (0.08)	24.93 (0.27)	14.46 (0.21)	26.63 (0.29)	25.04 (0.23)	28.56 (0.54)	18.73 (0.12)	< 0.001
Yoghurts	58.14 (0.21)	45.32 (0.68)	74.09 (0.54)	61.45 (0.74)	62.92 (0.58)	74.27 (1.36)	53.25 (0.30)	< 0.001
Petit suisse	2.44 (0.04)	1.93 (0.12)	4.04 (0.09)	2.05 (0.13)	1.87 (0.10)	4.09 (0.23)	2.18 (0.05)	< 0.001
Dairy desserts	35.16 (0.15)	34.18 (0.46)	34.00 (0.37)	78.92 (0.51)	36.20 (0.40)	36.77 (0.93)	28.50 (0.20)	< 0.001
White cheeses	17.35 (0.12)	12.54 (0.39)	21.07 (0.31)	14.05 (0.43)	15.76 (0.34)	25.71 (0.79)	17.67 (0.17)	< 0.001
Sweet breakfast cereals and cereal bars	5.54 (0.05)	5.33 (0.15)	5.12 (0.12)	5.96 (0.16)	4.26 (0.13)	6.30 (0.29)	5.93 (0.06)	< 0.001
Breakfast cereals with little sugar, wholemeal foods	2.20 (0.03)	1.49 (0.09)	2.36 (0.07)	1.54 (0.10)	1.41 (0.08)	2.54 (0.18)	2.57 (0.04)	< 0.001
Low sugar breakfast cereals	0.77 (0.01)	0.68 (0.04)	0.77 (0.03)	0.60 (0.05)	0.50 (0.04)	0.67 (0.09)	0.89 (0.02)	< 0.001
Delicatessen	19.62 (0.07)	19.37 (0.23)	16.22 (0.19)	19.09 (0.26)	20.96 (0.20)	21.91 (0.47)	20.33 (0.10)	< 0.001
Dressings, sauces	17.38 (0.05)	17.24 (0.16)	18.37 (0.12)	17.65 (0.17)	24.17 (0.14)	18.22 (0.32)	15.28 (0.07)	< 0.001
Miscellaneous	9.72 (0.03)	9.10 (0.10)	10.16 (0.08)	8.80 (0.10)	8.86 (0.08)	12.83 (0.19)	9.93 (0.04)	< 0.001
High-protein meal replacements and nutritional supplements	1.61 (0.06)	1.10 (0.19)	4.26 (0.15)	1.73 (0.21)	0.83 (0.17)	4.04 (0.39)	0.97 (0.08)	< 0.001

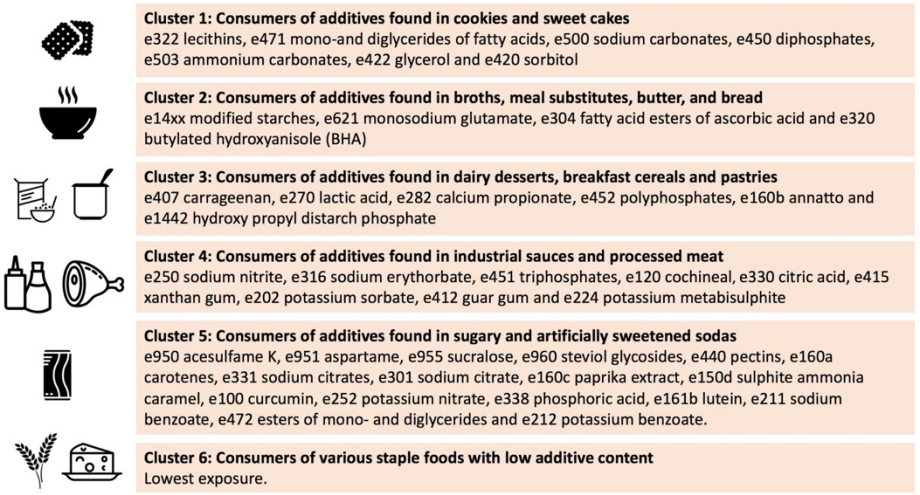
Weighted according to the French national census report data by using the CALMAR macro run by sex and based on age, socio-professional category and housing area(60).
* Mean (SD), adjusted for energy intake and number of 24h dietary records.
** p values for comparisons between clusters using linear regression.

Figure 1: Network of partial correlations between food additive intakes, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2020 (N=106,489)



Graphical lasso. *Glasso* package. Generated for the selected food additives.

Figure 2: Synthesis of cluster intakes in food groups and additives, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2020 (N=106,489)



REFERENCES

1. Blekas GA. Food Additives: Classification, Uses and Regulation. In: Caballero B, Finglas PM, Toldrá F, editors. Encyclopedia of Food and Health [Internet]. Oxford: Academic Press; 2016 [cited 2020 Oct 23]. p. 731–6. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123849472003044

2. Codex General Standard for Food Additives (GSFA, Codex STAN 192-1995) [Internet]. Codex Alimentarius Commission; 2018 [cited 2018 Sep 19]. Available from: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCODEX%2BSTAN%2B192-1995%252FCXS_192e.pdf

3. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada ML, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. Public Health Nutr. 2017 Mar 21;(1475-2727 (Electronic)):1–13.

4. Pagliai G, Dinu M, Madarena MP, Bonaccio M, Iacoviello L, Sofi F. Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr. 2020 Aug 14;1–11.

5. Lane MM, Davis JA, Beattie S, Gómez-Donoso C, Loughman A, O'Neil A, et al. Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. Obesity Reviews [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 10];n/a(n/a). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/obr.13146

6. Askari M, Heshmati J, Shahinfar H, Tripathi N, Daneshzad E. Ultra-processed food and the risk of overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Obes (Lond). 2020 Oct;44(10):2080–91.

7. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. BMJ. 2018 Feb 14;k322.

8. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). BMJ. 2019 May 29;365:l1451.

9. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Debras C, Druesne-Pecollo N, et al. Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Among Participants of the NutriNet-Santé Prospective Cohort. JAMA Intern Med. 2020 Feb 1;180(2):283.

10. Adjibade M, Julia C, Allès B, Touvier M, Lemogne C, Srour B, et al. Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. BMC Medicine. 2019 Apr 15;17(1):78.

11. Schnabel L, Buscail C, Sabate J-M, Bouchoucha M, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Association Between Ultra-Processed Food Consumption and Functional Gastrointestinal Disorders: Results From the French NutriNet-Santé Cohort. Am J Gastroenterol. 2018 Aug;113(8):1217–28.

12. Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B, Touvier M, Srour B, Hercberg S, et al. Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France.

JAMA Intern Med [Internet]. 2019 Feb 11 [cited 2019 Mar 28]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2723626

13. Beslay M, Srour B, Méjean C, Allès B, Fiolet T, Debras C, et al. Ultra-processed food intake in association with BMI change and risk of overweight and obesity: A prospective analysis of the French NutriNet-Santé cohort. PLoS Med. 2020 Aug;17(8):e1003256.

14. Chazelas E, Deschasaux M, Srour B, Kesse-Guyot E, Julia C, Alles B, et al. Food additives: distribution and co-occurrence in 126,000 food products of the French market. Sci Rep. 2020 Dec;10(1):3980.

15. Song P, Wu L, Guan W. Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. Nutrients. 2015 Dec 1;7(12):9872–95.

16. Quist AJL, Inoue-Choi M, Weyer PJ, Anderson KE, Cantor KP, Krasner S, et al. Ingested nitrate and nitrite, disinfection by-products, and pancreatic cancer risk in postmenopausal women. Int J Cancer. 2018 15;142(2):251–61.

17. Etemadi A, Sinha R, Ward MH, Graubard BI, Inoue-Choi M, Dawsey SM, et al. Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: population based cohort study. BMJ. 2017 May 9;357:j1957.

18. Bhattacharyya S, O-Sullivan I, Katyal S, Unterman T, Tobacman JK. Exposure to the common food additive carrageenan leads to glucose intolerance, insulin resistance and inhibition of insulin signalling in HepG2 cells and C57BL/6J mice. Diabetologia. 2012 Jan;55(1):194–203.

19. Ataseven N, Yüzbaşıoğlu D, Keskin AÇ, Ünal F. Genotoxicity of monosodium glutamate. Food Chem Toxicol. 2016 May;91:8–18.

20. He K, Du S, Xun P, Sharma S, Wang H, Zhai F, et al. Consumption of monosodium glutamate in relation to incidence of overweight in Chinese adults: China Health and Nutrition Survey (CHNS). Am J Clin Nutr. 2011 Jun 1;93(6):1328–36.

21. Chakraborty SP. Patho-physiological and Toxicological Aspects of Monosodium Glutamate. Toxicol Mech Methods. 2018 Oct 1;1–35.

22. Hagiwara A, Imai N, Ichihara T, Sano M, Tamano S, Aoki H, et al. A thirteen-week oral toxicity study of annatto extract (norbixin), a natural food color extracted from the seed coat of annatto (Bixa orellana L.), in Sprague–Dawley rats. Food Chem Toxicol. 2003 Aug;41(8):1157–64.

23. Uysal H, Semerdöken S, Çolak DA, Ayar A. The hazardous effects of three natural food dyes on developmental stages and longevity of *Drosophila melanogaster*. Toxicol Ind Health. 2015 Jul;31(7):624–9.

24. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. CMAJ. 2017 juillet;189(0820-3946 (Linking)):E929–39.

25. Bandyopadhyay A, Ghoshal S, Mukherjee A. Genotoxicity Testing of Low-Calorie Sweeteners: Aspartame, Acesulfame-K, and Saccharin. Drug Chem Toxicol. 2008 Jan;31(4):447–57.

26. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature. 2014 Oct 9;514(7521):181–6.

27. Soffritti M, Tibaldi E, Manservisi F, Lauriola M, Bua L, Manservigi M, et al. Sucralose administered in feed, beginning prenatally through lifespan, induces hematopoietic neoplasias in male swiss mice. Int J Occup Environ Health. 2016 Jan;22(1):7–17.

28. Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. J Toxicol Environ Health Part A. 2008;71(21):1415–29.

29. Ritz E, Hahn K, Ketteler M, Kuhlmann MK, Mann J. Phosphate additives in food-a health risk. Dtsch Arztebl Int. 2012 Jan 27;109(4):49–55.

30. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Bioavailable dietary phosphate, a mediator of cardiovascular disease, may be decreased with plant-based diets, phosphate binders, niacin, and avoidance of phosphate additives. Nutrition. 2014 Jul 1;30(7):739–47.

31. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. Nature. 2015 Mar;519(7541):92–6.

32. Viennois E, Merlin D, Gewirtz AT, Chassaing B. Dietary Emulsifier-Induced Low-Grade Inflammation Promotes Colon Carcinogenesis. Cancer Res. 2017 Jan 1;77(1):27–40.

33. Viennois E, Chassaing B. First victim, later aggressor: How the intestinal microbiota drives the pro-inflammatory effects of dietary emulsifiers? Gut Microbes. 2018 May 4;9(3):289–91.

34. Viennois E, Bretin A, Dubé PE, Maue AC, Dauriat CJG, Barnich N, et al. Dietary Emulsifiers Directly Impact Adherent-Invasive E. coli Gene Expression to Drive Chronic Intestinal Inflammation. Cell Reports. 2020 Oct 6;33(1):108229.

35. Smith TJS, Wolfson JA, Jiao D, Crupain MJ, Rangan U, Sapkota A, et al. Caramel Color in Soft Drinks and Exposure to 4-Methylimidazole: A Quantitative Risk Assessment. PLoS One [Internet]. 2015 Feb 18 [cited 2018 Apr 20];10(2). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333292/

36. Sasaki YF, Kawaguchi S, Kamaya A, Ohshita M, Kabasawa K, Iwama K, et al. The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. Mutat Res. 2002 Aug;519(1–2):103–19.

37. Leo L, Loong C, Ho XL, Raman MFB, Suan MYT, Loke WM. Occurrence of azo food dyes and their effects on cellular inflammatory responses. Nutrition. 2018 Feb;46:36–40.

38. Titanium dioxide: E171 no longer considered safe when used as a food additive [Internet]. European Food Safety Authority. [cited 2021 May 18]. Available from: https://www.efsa.europa.eu/en/news/titanium-dioxide-e171-no-longer-considered-safe-when-used-food-additive

39. Bettini S, Boutet-Robinet E, Cartier C, Coméra C, Gaultier E, Dupuy J, et al. Food-grade TiO2 impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. Sci Rep. 2017 20;7:40373.

40. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. Lancet. 2007 Nov 3;370(9598):1560–7.

41. Lau K, McLean WG, Williams DP, Howard CV. Synergistic interactions between commonly used food additives in a developmental neurotoxicity test. Toxicol Sci. 2006 Mar;90(1):178–87.

42. Başak K, Başak P, Doğuç D, Aylak F, Oğuztüzün S, Bozer B, et al. Does maternal exposure to artificial food coloring additives increase oxidative stress in the skin of rats? Hum Exp Toxicol. 2017 Oct 1;36(10):1023–30.

43. Stevens LJ, Kuczek T, Burgess JR, Stochelski MA, Arnold LE, Galland L. Mechanisms of behavioral, atopic, and other reactions to artificial food colors in children. Nutr Rev. 2013 May;71(5):268–81.

44. Chen Z, Zhou D, Wang Y, Zhao L, Hu G, Liu J, et al. Combined effect of titanium dioxide nanoparticles and glucose on the cardiovascular system in young rats after oral administration. J Appl Toxicol. 2018 Nov 14;

45. Amchova P, Kotolova H, Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants. Regul Toxicol Pharmacol. 2015 Dec;73(3):914–22.

46. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, et al. The Nutrinet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. BMC Public Health. 2010 May 11;10:242.

47. Vergnaud AC, Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, et al. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Sante study. Int J Public Health. 2011 mai;(1661-8564 (Electronic)).

48. Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. Eur J Epidemiol. 2010 mai;25(1573-7284 (Electronic)):287–96.

49. Lassale C, Peneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Hercberg S, et al. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Sante study. J Med Internet Res. 2013;15(1438-8871 (Electronic)):e152.

50. Craig CL, Marshall AL, SjÖstrÖm M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country Reliability and Validity. Med Sci Sports Exerc. 2003 Aug 1;35(8):1381–95.

51. Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. BrJNutr. 2011 avril;105(1475-2662 (Electronic)):1055–64.

52. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. Br J Nutr. 2015 Mar 28;113(1475-2662 (Electronic)):953–62.

53. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, et al. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based

Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. J Acad Nutr Diet. 2016 Mar;116(2212-2672 (Print)):427–38.

54. le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, Monteiro P, Valeix P, Rolland M, et al. Validation du Manuel-photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. Cah Nutr Diet. 1996 Jun 1;31:158–64.

55. Etude NutriNet-Santé. Table de composition des aliments. Paris: Economica; 2013. 294 p.

56. Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. IntJObesRelat Metab Disord. 2000 Sep;24(0307-0565 (Print)):1119–30.

57. OQALI - Home page [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: https://www.oqali.fr/oqali_eng/

58. Open Food Facts [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: https://world.openfoodfacts.org/discover

59. GNPD - Banque de données mondiale de nouveaux produits, suivi des tendances nouveaux produits et innovations [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: https://www.gnpd.com/sinatra/anonymous_frontpage/

60. INSEE. French National Census Data. Inst Natl Stat Etudes Econ. 2016;

61. Food additives [Internet]. European Food Safety Authority. [cited 2021 Jan 5]. Available from: https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-additives

62. Lee DD, Seung HS. Algorithms for Non-negative Matrix Factorization. In: Leen TK, Dietterich TG, Tresp V, editors. Advances in Neural Information Processing Systems 13 [Internet]. MIT Press; 2001 [cited 2020 Oct 14]. p. 556–62. Available from: http://papers.nips.cc/paper/1861-algorithms-for-non-negative-matrix-factorization.pdf

63. Hoyer PO. Non-negative matrix factorization with sparseness constraints. arXiv:cs/0408058 [Internet]. 2004 Aug 25 [cited 2020 Oct 22]; Available from: http://arxiv.org/abs/cs/0408058

64. Brunet J-P, Tamayo P, Golub TR, Mesirov JP. Metagenes and molecular pattern discovery using matrix factorization. PNAS. 2004 Mar 23;101(12):4164–9.

65. Gaujoux R, Seoighe C. A flexible R package for nonnegative matrix factorization. BMC Bioinformatics. 2010 Jul 2;11(1):367.

66. glasso [Internet]. [cited 2020 Nov 17]. Available from: http://statweb.stanford.edu/~tibs/glasso/

67. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Sparse inverse covariance estimation with the graphical lasso. Biostatistics. 2008 Jul 1;9(3):432–41.

68. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Domenico AD, Dusemund B, Frutos MJ, et al. Re-evaluation of oxidised starch (E 1404), monostarch phosphate (E 1410), distarch phosphate (E 1412), phosphated distarch phosphate (E 1413), acetylated distarch phosphate (E 1414), acetylated starch (E 1420), acetylated distarch adipate (E 1422), hydroxypropyl starch (E 1440), hydroxypropyl distarch phosphate (E 1442), starch sodium octenyl succinate (E 1450), acetylated oxidised starch

(E 1451) and starch aluminium octenyl succinate (E 1452) as food additives. EFSA Journal. 2017;15(10):e04911.

69. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Domenico AD, Frutos MJ, Galtier P, et al. Re-evaluation of lecithins (E 322) as a food additive. EFSA Journal. 2017;15(4):e04742.

70. Mischek D, Krapfenbauer-Cermak C. Exposure assessment of food preservatives (sulphites, benzoic and sorbic acid) in Austria. Food Additives & Contaminants: Part A. 2012 Mar 1;29(3):371–82.

71. Leclercq C, Molinaro MG, Piccinelli R, Baldini M, Arcella D, Stacchini P. Dietary intake exposure to sulphites in Italy - analytical determination of sulphite-containing foods and their combination into standard meals for adults and children. Food Additives & Contaminants. 2000 Dec 1;17(12):979–89.

72. Bemrah N, Leblanc J-C, Volatier J-L. Assessment of dietary exposure in the French population to 13 selected food colours, preservatives, antioxidants, stabilizers, emulsifiers and sweeteners. Food Additives & Contaminants: Part B. 2008 Jul 1;1(1):2–14.

73. Bemrah N, Vin K, Sirot V, Aguilar F, Ladrat A-C, Ducasse C, et al. Assessment of dietary exposure to annatto (E160b), nitrites (E249-250), sulphites (E220-228) and tartaric acid (E334) in the French population: the second French total diet study. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2012;29(6):875–85.

74. Botterweck AA, Verhagen H, Goldbohm RA, Kleinjans J, van den Brandt PA. Intake of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene and stomach cancer risk: results from analyses in the Netherlands Cohort Study. Food Chem Toxicol. 2000 Jul;38(7):599–605.

75. Ha M-S, Ha S-D, Choi S-H, Bae D-H. Exposure assessment of synthetic colours approved in Korea. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2013;30(4):643–53.

76. Knekt P, Järvinen R, Dich J, Hakulinen T. Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study. Int J Cancer. 1999 Mar 15;80(6):852–6.

77. Larsson K, Darnerud PO, Ilbäck N-G, Merino L. Estimated dietary intake of nitrite and nitrate in Swedish children. Food Additives & Contaminants: Part A. 2011 May 1;28(5):659–66.

78. Leth T, Fagt S, Nielsen S, Andersen R. Nitrite and nitrate content in meat products and estimated intake in Denmark from 1998 to 2006. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2008 Oct;25(10):1237–45.

79. Lien K-W, Hsieh DPH, Huang H-Y, Wu C-H, Ni S-P, Ling M-P. Food safety risk assessment for estimating dietary intake of sulfites in the Taiwanese population. Toxicol Rep. 2016;3:544–51.

80. Menard C, Heraud F, Volatier J-L, Leblanc J-C. Assessment of dietary exposure of nitrate and nitrite in France. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2008 Aug;25(8):971–88.

81. Nagata C, Wada K, Tamura T, Kawachi T, Konishi K, Tsuji M, et al. Dietary intakes of glutamic acid and glycine are associated with stroke mortality in Japanese adults. J Nutr. 2015 Apr;145(4):720–8.

82. Soubra L, Sarkis D, Hilan C, Verger P. Dietary exposure of children and teenagers to benzoates, sulphites, butylhydroxyanisol (BHA) and butylhydroxytoluen (BHT) in Beirut (Lebanon). Regul Toxicol Pharmacol. 2007 Feb;47(1):68–77.

83. Shah R, Kolanos R, DiNovi MJ, Mattia A, Kaneko KJ. Dietary exposures for the safety assessment of seven emulsifiers commonly added to foods in the United States and implications for safety. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2017 Jun;34(6):905–17.

84. Nagata C, Wada K, Tamura T, Kawachi T, Konishi K, Tsuji M, et al. Dietary intakes of glutamic acid and glycine are associated with stroke mortality in Japanese adults. J Nutr. 2015 Apr;145(4):720–8.

85. Mancini FR, Paul D, Gauvreau J, Volatier JL, Vin K, Hulin M. Dietary exposure to benzoates (E210-E213), parabens (E214-E219), nitrites (E249-E250), nitrates (E251-E252), BHA (E320), BHT (E321) and aspartame (E951) in children less than 3 years old in France. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2015;32(3):293–306.

86. Oqali. Bilan et évolution de l'utilisation des additifs dans les produits transformés. 2019 [cited 2019 Nov 25]; Available from: https://www6.versailles-grignon.inra.fr/aliss/content/download/4033/39777/file/OQALI_2019_Rapport%20Additifs_1.pdf

87. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2013 Apr 25;368(17):1575–84.

88. Marion-Letellier R, Amamou A, Savoye G, Ghosh S. Inflammatory Bowel Diseases and Food Additives: To Add Fuel on the Flames! Nutrients. 2019 May;11(5):1111.

89. Roberts CL, Rushworth SL, Richman E, Rhodes JM. Hypothesis: Increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2013 May 1;7(4):338–41.

90. Sandall AM, Cox SR, Lindsay JO, Gewirtz AT, Chassaing B, Rossi M, et al. Emulsifiers Impact Colonic Length in Mice and Emulsifier Restriction is Feasible in People with Crohn's Disease. Nutrients. 2020 Sep;12(9):2827.

91. Naimi S, Viennois E, Gewirtz AT, Chassaing B. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. Microbiome [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 27];9(1). Available from: https://link.springer.com/epdf/10.1186/s40168-020-00996-6

92. Crowe W, Elliott CT, Green BD. A Review of the In Vivo Evidence Investigating the Role of Nitrite Exposure from Processed Meat Consumption in the Development of Colorectal Cancer. Nutrients. 2019 Nov;11(11):2673.

93. Hosseini F, Majdi M, Naghshi S, Sheikhhossein F, Djafarian K, Shab-Bidar S. Nitrate-nitrite exposure through drinking water and diet and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Clin Nutr. 2020 Nov 28;

94. Irwin SV, Fisher P, Graham E, Malek A, Robidoux A. Sulfites inhibit the growth of four species of beneficial gut bacteria at concentrations regarded as safe for food. PLOS ONE. 2017 Oct 18;12(10):e0186629.

95. International Agency for Research on Cancer. 4-Methylimidazole. In IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. vol. 101: Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water, pp. 447–459. 2013 [cited 2018 Apr 20]; Available from: https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol101/mono101-015.pdf

96. Holder MK, Chassaing B. Impact of food additives on the gut-brain axis. Physiol Behav. 2018 Aug 1;192:173–6.

97. Zinöcker MK, Lindseth IA. The Western Diet-Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. Nutrients. 2018 Mar 17;10(3).

98. Roca-Saavedra P, Mendez-Vilabrille V, Miranda JM, Nebot C, Cardelle-Cobas A, Franco CM, et al. Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota-a review. J Physiol Biochem. 2018 Feb;74(1):69–83.

99. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. Nature. 2015 Mar 5;519(0028-0836 (Linking)):92–6.

100. Chassaing B, Van de Wiele T, De BJ, Marzorati M, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. Gut. 2017 août;66(0017-5749 (Linking)):1414–27.

101. Viennois E, Chassaing B. First victim, later aggressor: How the intestinal microbiota drives the pro-inflammatory effects of dietary emulsifiers? Gut Microbes. 2018 Feb 13;1–4.

102. Swidsinski A, Ung V, Sydora BC, Loening-Baucke V, Doerffel Y, Verstraelen H, et al. Bacterial overgrowth and inflammation of small intestine after carboxymethylcellulose ingestion in genetically susceptible mice. Inflamm Bowel Dis. 2009 Mar;15(3):359–64.

103. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. Front Pediatr. 2017;5:96.

104. Viennois E, Merlin D, Gewirtz AT, Chassaing B. Dietary Emulsifier-Induced Low-Grade Inflammation Promotes Colon Carcinogenesis. Cancer Res. 2017 Jan 1;77(0008-5472 (Linking)):27–40.

105. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, et al. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Sante e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. JEpidemiolCommunity Health. 2015 Sep;69(1470-2738 (Electronic)):893–8.

106. Egnell M, Hercberg S, Julia C. Development and validation of the Nutri-Score A colour-coded summary front-of-pack nutrition label. eFOOD Lab_International [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 4]; Available from: https://www.blmedien.de/blmedien/Verlagsprogramm/Fachzeitschriften/eFOOD-Lab-International/

107. Santé Publique France. Recommandations sur l'alimentation, l'activité physique & la sédentarité pour les adultes. Paris: Santé Publique France; 2019 Jan p. 20.

108. Monteiro CA, Cannon G, Lawrence M, Costa Louzada ML da, Pereira Machado P. Ultra-processed foods,diet quality, and health using the NOVA classification system. Rome, FAO [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 4]; Available from: http://www.fao.org/3/ca5644en/ca5644en.pdf

Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort

APPENDIX 1: Computation of food additive data

1. Description of the databases for qualitative composition information

Open Food Facts

Open Food Facts (OFF) (http://world.openfoodfacts.org/) is an open collaborative database of food products marketed worldwide under the Open Database License (ODBL). This French initiative contains data on hundreds of thousands of products. The initiative started in France in 2012, offering extensive coverage of the French food market, and a growing number of products are available for other countries around the world. Contributors (citizens and active OFF contributors) are constantly adding products to this popular database by scanning the barcode and sending photographs of the packaging. The information is processed automatically by artificial intelligence to retrieve different information for each product, such as trade name, brand, list of ingredients (including food additives) and nutritional composition. As food product formulations may change, compositions are regularly updated when they are re-registered by consumers. Each product is assigned one or more food categories and is identified by the Global Trade Item Number (GTIN) embedded in the barcode.

OQALI

Oqali (French Food Quality Observatory, https://www.oqali.fr/oqali_eng/) has been carrying out studies to characterize the nutritional quality of the food supply of processed products, both in terms of the information available on the packaging and the nutritional composition of the products. It is jointly implemented by Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) and INRAE (Institut National de la Recherche pour l'Agriculture, l'alimentation et l'Environnement). The database includes 49,854 products (studied between 2008 and 2019) from 30 food sectors and from 5 market segments (specialist retailers, national brands, private labels, entry-level private labels and hard discount), identified by barcode. The database contains information on ingredient list, including food additives.

GNPD

Mintel Global New Products Database (GNPD) is an online international database that registers food innovations (new product launched on the market, reformulation or packaging changes). Over five million records from more than 80 countries provide product ingredients, nutrition facts, packaging, distribution and pricing information. After extraction of the database in 2019, detection of food additives labels or numbers was performed based on the ingredient list.

2. Merging NutriNet-Santé food consumption data with and Open Food Facts, Oqali and GNPD composition data

First, NutriNet-Santé generic food or beverage items were merged with the OFF categories by a trained team of three dietitians, one data-manager and one computer scientist. Only the OFF products with an available ingredient list were kept. After elimination of staple items generally consumed without brand names (such as fresh vegetables), 1557 generic NutriNet food items (e.g. "chocolate cookie") were matched with OFF categories. Two types of matches were performed:

- Direct matches between a generic NutriNet item and an OFF category (for 676 NutriNet items)

- More complex matches (with multiple categories or a category and a keyword). Example: the NutriNet item "Plain Cereal Bars" was matched with the OFF products of the category "Cereal Bars" and containing the keyword "plain" in their name.
Then, NutriNet-Santé and OFF food items were matched at the brand/commercial name level. Indeed, in NutriNet-Santé 24h dietary records, participant declare the brand of the product consumed by checking from a list of predefined brands or by typing in plain text. A table of correspondence between the predefined brands in NutriNet and the different OFF brands (n=20,000) was therefore created by the dietitians. For the brands entered in clear text, each entry was cleaned and matched with an OFF brand. When the brand was missing, imputations were made considering (in the following order):
1) the brand most frequently declared by the participant for the same NutriNet food item (in other meals of other days of 24-hour records)
2) participant's answers to a questionnaire specifically designed to collect information on most frequently consumed brands for each product category
3) the brand most declared by the Nutrinaute (as in 1), but based on the food category of the brand questionnaire (which contains several NutriNet items).
Similarly, NutriNet-Santé data was matched with the OQALI and GNPD databases.
When several industrial food products of food additive composition are possible candidates for a commercial food declared in NutriNet, databases were prioritized as follows: Oqali (national and official database from the French food safety agency), then Open Food Facts (very wide coverage of the French market) and lastly GNPD (as an international database, ingredients are registered in English which may lower the sensitivity of additive detection in the list). Moreover, to account for possible reformulations, products with a date of inclusion in the databases within +/- 1 year of the date of consumption were considered (dynamic matching).

3. Quantitative data

No comprehensive quantitative database was available because information on the amount of each additive in a given product is not mentioned on its label. The quantitative composition of additives has therefore been derived from several sources. Firstly, ad-hoc laboratory assays have been carried out, prioritizing the most consumed additives and those with suspected health effects. The selected food products were the main vectors of these additives in our study population. 2677 assays were performed. These assays were performed by Mérieux and Eurofins firms and the French DGCCRF public laboratories. We also retrieved data from ad hoc dosing previously commended by the association "UFC Que Choisir" which covered 39 additives and 1721 products. These data from laboratory assays were used to impute doses: e.g. for a NutriNet food item of a specific brand that contains a specific additive but for which no assay data was available, all values of assays corresponding to the same generic item but to other brands were averaged. Besides, during the re-evaluation of food additives, the European Food Safety Authority (EFSA) carries out exposure simulations based on the doses of additives in food products communicated by manufacturers across Europe. These doses (at the generic food item level – no brand data) have been used when no dose was available from laboratory assays. When EFSA data was missing on usage doses, the maximum levels authorized by the regulation were used[1]. Last, quantitative additive data from the Codex General Standard for Food Additives (GSFA)[2] were used. Figure 2 illustrates the decision tree for the computation of food additive doses.

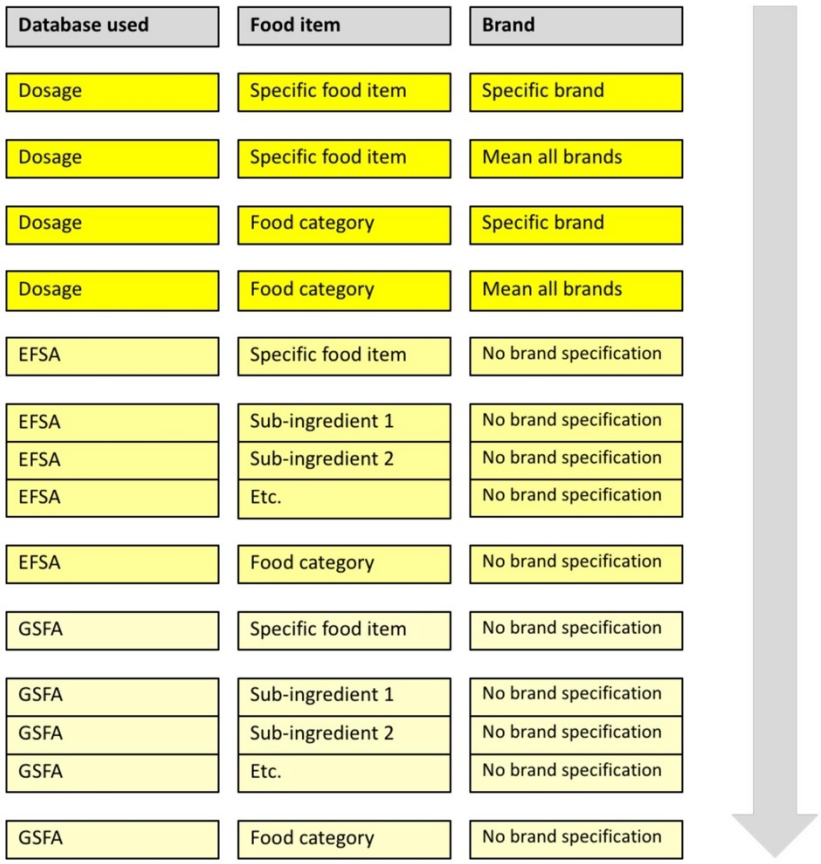


Figure 1: Decision tree for food additive doses computation

APPENDIX 2: Nonnegative matrix factorization methodology

The aim of Nonnegative Matrix Factorization (NMF) is the factorization of a matrix, allowing to approximate its original information as precisely as possible, but with a reduced number of components[3,4]. Compared to other factorization methods such as principal component analysis (PCA), its particularity is the constraint of nonnegative values (both for the original data and for the outputted components), and that no independence constraints are imposed to the components. It is particularly adapted for sparse matrices such as ours, where individuals are described by a lot of food additives variables with many zeroes, and its prerequisite of nonnegative data is not problematic in the case of food consumption data. Also, compared with other factorization methods, the absence of independence of components is interesting for food data approximation as an individual can combine several components generated by the NMF, which better takes into account the diversity of consumption behaviors within a population[5].

Given a nonnegative matrix A, NMF seeks to produce rank-k matrices W and H such as:

$$A \approx W H$$

With W and H nonnegative and:

$$k \ll rank(A)$$

Each column of X is thus approximated by a non-negative linear combination of the columns of W (the basis components), where the coefficients are given by the corresponding column of H (the mixture coefficients).

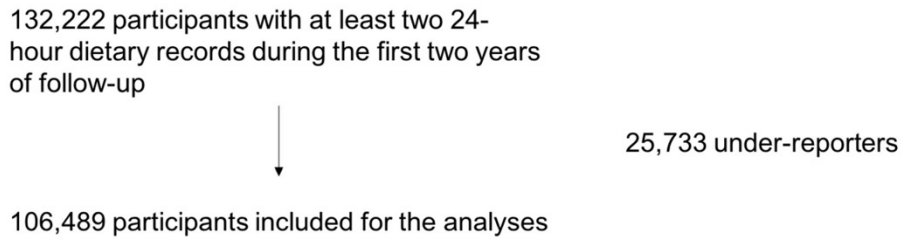
The NMF algorithms estimates W and H as a local minimum of the following optimization problem:

$$min_{W,H \geq 0}[D(X, WH) + R(W, H)]$$

With D a loss function that measures the approximation quality, and R an optional penalization function designed to improve desirable properties on matrices W and H. D can be a least squares criterion (Frobenius norm) or the Kullback-Leibler divergence.

The algorithms used and the number of ranks k can be determined after evaluation of several measures, such as the quality of estimation (e.g. residuals, part of explained variance and sparseness[6]) or the stability after multiple runs (e.g. cophenetic correlation coefficient[7]). It is then possible to use the generated matrices W and H in classifications such as k-means.

APPENDIX 3: Flowchart for the selection of the study population, NutriNet-Santé cohort, France 2009-2020 (N=106,489)



APPENDIX 4: Top 50 of the most frequently consumed food additives according to percent of consumers, NutriNet-Santé cohort, France 2009-2020 (N=106,489), across three different consumption periods

Period 1: 2009 - 2013

Food additive	Percent of consumers	Median (mg/day)	95th percentile (mg/day)	Mean (SD) (mg/day)	Median (mg/kg bw/day)	95th percentile (mg/kg bw/day)	Mean (SD) (mg/kg bw/day)	ADI (mg/kg bw/day)	% of participants exceeding the ADI	% of participants exceeding the ADI (among consumers)
E 14xx Modified Starches	92.00	1313.20	4238.90	1596.67 (1379.17)	19.90	65.73	24.24 (21.4)	NA	NA	NA
E 330 Citric acid	91.71	1413.85	6220.03	1980.8 (2227.15)	21.21	95.73	30.17 (34.19)	NA	NA	NA
E 322 Lecithins	86.91	36.00	168.89	54.49 (72.29)	0.54	2.64	0.84 (1.11)	NA	NA	NA
E 300 Ascorbic acid	80.96	6.20	34.86	10.45 (16.11)	0.09	0.54	0.16 (0.26)	NA	NA	NA
E 415 Xanthan gum	80.23	314.75	1419.00	447.22 (513.62)	4.73	21.37	6.72 (7.67)	NA	NA	NA
E 440 Pectins	79.71	116.11	714.29	205.2 (307.47)	1.74	10.90	3.11 (4.7)	NA	NA	NA
E 471 Mono-and diglycerides of fatty acids	79.11	105.00	556.67	164.28 (199.06)	1.59	8.50	2.49 (3)	NA	NA	NA
E 407 Carrageenan	78.39	19.98	178.51	47.03 (69.89)	0.30	2.69	0.71 (1.06)	75	0	0
E 250 Sodium nitrite	75.76	0.12	0.87	0.23 (0.34)	0.00	0.01	0 (0)	0.07	0.01	0.02
E 412 Guar gum	72.27	200.79	1102.22	321.32 (405.92)	3.02	16.54	4.81 (6.02)	NA	NA	NA
E 500 Sodium carbonates	67.23	555.00	4850.00	1252.92 (1871.23)	8.47	75.22	19.35 (28.99)	NA	NA	NA
E 202 Potassium sorbate	66.69	6.69	82.70	19.98 (34.51)	0.11	1.25	0.3 (0.51)	3	0.16	0.23
E 450 Diphosphates	64.91	63.11	707.63	176.36 (304.16)	0.95	10.94	2.71 (4.6)	40	0.01	0.02
E 316 Sodium erythorbate	51.41	0.36	32.74	6.83 (14.81)	0.01	0.46	0.1 (0.22)	6	0	0
E 160c Paprika extract, capsanthin, capsorubin	50.72	0.00	0.89	0.18 (0.39)	0.00	0.01	0 (0.01)	24	0	0
E 301 Sodium ascorbate	50.15	0.00	29.14	6.66 (12.26)	0.00	0.43	0.1 (0.18)	NA	NA	NA
E 331 Sodium citrates	46.53	0.00	412.50	87.32 (222.92)	0.00	6.10	1.3 (3.27)	NA	NA	NA
E 224 Potassium metabisulphite	46.22	0.00	8.37	1.53 (5.11)	0.00	0.13	0.02 (0.07)	0.7	0.11	0.23
E 160a Carotenes	44.71	0.00	14.66	2.26 (8.87)	0.00	0.22	0.03 (0.13)	NA	NA	NA
E 503 Ammonium carbonates	44.23	0.00	2400.00	494.42 (1103.68)	0.00	36.89	7.53 (16.29)	NA	NA	NA
E 160 Carotene	42.58	0.00	1.26	0.4 (3.44)	0.00	0.02	0.01 (0.05)	NA	NA	NA
E 410 Locust bean gum	39.95	0.00	550.00	119.58 (234.05)	0.00	8.21	1.81 (3.55)	NA	NA	NA
E 950 Acesulfame K	35.91	0.00	24.12	4.65 (15.21)	0.00	0.35	0.07 (0.23)	NA	NA	NA
E 120 Cochineal, Carminic acid, Carmines	34.80	0.00	1.96	0.37 (1.47)	0.00	0.03	0.01 (0.02)	5	0	0
E 100 Curcumin	34.37	0.00	6.43	0.99 (3.55)	0.00	0.09	0.01 (0.05)	NA	NA	NA
E 270 Lactic acid	34.35	0.00	10.47	1.86 (4.92)	0.00	0.16	0.03 (0.07)	NA	NA	NA
E 252 Potassium nitrate	32.33	0.00	0.94	0.18 (0.43)	0.00	0.01	0 (0.01)	3.7	0	0
E 150d Sulphite ammonia caramel	29.86	0.00	620.54	105.34 (346.75)	0.00	9.14	1.56 (5.15)	300	0	0
E 951 Aspartame	29.61	0.00	53.34	9.29 (31.79)	0.00	0.77	0.14 (0.49)	40	0	0
E 420 Sorbitols	28.58	0.00	282.45	48.85 (155.8)	0.00	4.07	0.75 (2.36)	NA	NA	NA
E 161b Lutein	26.32	0.00	0.79	0.42 (3.21)	0.00	0.01	0.01 (0.05)	1	0.04	0.14
E 422 Glycerol	25.41	0.00	796.42	139.91 (485.24)	0.00	12.39	2.18 (7.43)	NA	NA	NA
E 392 Extracts of rosemary	24.41	0.00	6.30	0.97 (2.99)	0.00	0.09	0.01 (0.04)	0.3	0.32	1.33
E 282 Calcium propionate	23.11	0.00	57.14	9.75 (28.85)	0.00	0.91	0.15 (0.44)	NA	NA	NA
E 150a Plain caramel	23.10	0.00	47.98	7.35 (31.2)	0.00	0.73	0.11 (0.47)	300	0	0
E 451 Triphosphates	22.20	0.00	267.86	45.37 (141.85)	0.00	4.11	0.67 (2.09)	40	0.01	0.01
E 452 Polyphosphates	21.55	0.00	180.57	36.48 (170.67)	0.00	2.69	0.54 (2.57)	40	0.01	0.02
E 338 Phosphoric acid	21.11	0.00	81.66	13.37 (45.84)	0.00	1.20	0.2 (0.68)	NA	NA	NA
E 160b Annatto, Bixin, Norbixin	20.04	0.00	0.52	0.08 (0.28)	0.00	0.01	0 (0)	0.3	0	0
E 220 Sulphur dioxide	17.21	0.00	0.37	0.15 (1.39)	0.00	0.01	0 (0.02)	0.7	0.01	0.06
E 1442 Hydroxy propyl distarch phosphate	16.45	0.00	416.67	58.49 (200.3)	0.00	5.95	0.89 (3.16)	NA	NA	NA
E 472e Mono- and diacetyl tartaric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids	15.88	0.00	96.14	15.3 (60.81)	0.00	1.47	0.23 (0.93)	NA	NA	NA
E 621 Monosodium glutamate	15.47	0.00	4513.38	2316.33 (19985.64)	0.00	71.54	35.68 (306.2)	30	7.14	46.02
E 162 Beetroot Red, betanin	14.94	0.00	4.57	0.75 (3.09)	0.00	0.07	0.01 (0.05)	NA	NA	NA
E 476 Polyglycerol polyricinoleate	14.36	0.00	22.12	3.56 (16.25)	0.00	0.32	0.05 (0.25)	25	0	0
E 341 Calcium phosphates	13.94	0.00	87.30	23.46 (207.84)	0.00	1.36	0.37 (3.47)	40	0.1	0.72
E 955 Sucralose	13.90	0.00	6.86	1.66 (15.34)	0.00	0.10	0.02 (0.25)	NA	NA	NA
E 163 Anthocyanins	12.80	0.00	7.29	1.27 (7.01)	0.00	0.11	0.02 (0.11)	NA	NA	NA
E 466 Sodium carboxy methyl cellulose, Cellulose gum	12.60	0.00	123.81	20.65 (96.98)	0.00	1.90	0.32 (1.52)	NA	NA	NA
E 296 Malic acid	12.18	0.00	26.79	6.85 (52.15)	0.00	0.42	0.11 (0.8)	NA	NA	NA

Weighted

Period 2: 2013 - 2017

Food additive	Percent of consumers	Median (mg/day)	95th percentile (mg/day)	Mean (SD) (mg/day)	Median (mg/kg bw/day)	95th percentile (mg/kg bw/day)	Mean (SD) (mg/kg bw/day)	ADI (mg/kg bw/day)	% of participants exceeding the ADI	% of participants exceeding the ADI (among consumers)
E 14xx Modified Starches	89.28	1337.85	4640.73	1676.68 (1508.91)	20.89	73.92	26.24 (24.13)	NA	NA	NA
E 330 Citric acid	87.86	1138.58	6020.36	1799.51 (2274)	17.57	91.88	27.9 (35.87)	NA	NA	NA
E 322 Lecithins	84.66	30.84	166.69	50.2 (65.42)	0.48	2.63	0.78 (1.03)	NA	NA	NA
E 300 Ascorbic acid	78.53	6.06	36.35	10.59 (16.76)	0.10	0.58	0.17 (0.26)	NA	NA	NA
E 415 Xanthan gum	77.76	251.62	1240.80	379.27 (457.26)	3.88	18.87	5.86 (7.07)	NA	NA	NA
E 440 Pectins	75.26	87.90	580.80	162.65 (255.86)	1.39	8.84	2.53 (4.01)	NA	NA	NA
E 407 Carrageenan	72.83	13.75	180.18	43.09 (69.72)	0.21	2.73	0.67 (1.11)	75	0	0
E 471 Mono-and diglycerides of fatty acids	71.80	71.43	483.33	134.02 (177.1)	1.11	7.64	2.08 (2.79)	NA	NA	NA
E 500 Sodium carbonates	67.64	625.00	5732.29	1431.7 (2232.53)	10.00	88.68	22.57 (35.96)	NA	NA	NA
E 412 Guar gum	62.12	102.34	809.96	217.27 (314.15)	1.58	12.40	3.35 (4.85)	NA	NA	NA
E 450 Diphosphates	61.73	65.48	825.01	197.3 (334.94)	1.00	12.72	3.08 (5.26)	40	0.07	0.11
E 250 Sodium nitrite	61.25	0.07	0.75	0.19 (0.35)	0.00	0.01	0 (0.01)	0.07	0.05	0.09
E 202 Potassium sorbate	61.20	3.37	70.50	16.25 (31.11)	0.05	1.11	0.25 (0.48)	3	0.16	0.26
E 301 Sodium ascorbate	44.74	0.00	28.05	5.98 (11)	0.00	0.41	0.09 (0.17)	NA	NA	NA
E 503 Ammonium carbonates	40.80	0.00	2253.33	441.03 (1035)	0.00	35.24	6.99 (16.45)	NA	NA	NA
E 316 Sodium erythorbate	40.42	0.00	29.00	5.51 (13.42)	0.00	0.43	0.09 (0.21)	6	0	0
E 160c Paprika extract, capsanthin, capsorubin	38.51	0.00	0.64	0.12 (0.31)	0.00	0.01	0 (0)	24	0	0
E 224 Potassium metabisulphite	36.87	0.00	6.47	1.15 (4.21)	0.00	0.10	0.02 (0.06)	0.7	0.12	0.31
E 160a Carotenes	35.79	0.00	7.33	1.37 (7.67)	0.00	0.11	0.02 (0.13)	NA	NA	NA
E 331 Sodium citrates	35.75	0.00	294.64	56.5 (164.18)	0.00	4.33	0.86 (2.57)	NA	NA	NA
E 160 Carotene	31.77	0.00	0.87	0.37 (3.27)	0.00	0.01	0.01 (0.05)	NA	NA	NA
E 270 Lactic acid	31.38	0.00	11.38	1.98 (5.95)	0.00	0.18	0.03 (0.09)	NA	NA	NA
E 410 Locust bean gum	27.82	0.00	368.30	65.36 (167.68)	0.00	5.85	1.01 (2.65)	NA	NA	NA
E 120 Cochineal, Carminic acid, Carmines	27.56	0.00	2.01	0.44 (2.29)	0.00	0.03	0.01 (0.03)	5	0	0
E 252 Potassium nitrate	27.14	0.00	0.91	0.17 (0.46)	0.00	0.01	0 (0.01)	3.7	0	0
E 422 Glycerol	26.74	0.00	952.31	174.29 (606.85)	0.00	15.01	2.76 (9.59)	NA	NA	NA
E 100 Curcumin	25.53	0.00	3.21	0.55 (2.61)	0.00	0.05	0.01 (0.04)	NA	NA	NA
E 420 Sorbitols	24.24	0.00	257.55	43.98 (155.05)	0.00	3.99	0.68 (2.36)	NA	NA	NA
E 282 Calcium propionate	24.13	0.00	66.44	11.1 (31.56)	0.00	1.03	0.17 (0.5)	NA	NA	NA
E 451 Triphosphates	22.87	0.00	330.36	59.15 (204.22)	0.00	5.08	0.91 (3.13)	40	0.08	0.13
E 150d Sulphite ammonia caramel	22.07	0.00	372.32	61.59 (244.08)	0.00	5.43	0.93 (3.7)	300	0	0
E 150a Plain caramel	21.60	0.00	50.02	9.05 (42.46)	0.00	0.79	0.14 (0.66)	300	0	0
E 950 Acesulfame K	20.79	0.00	13.76	2.43 (10.6)	0.00	0.20	0.04 (0.17)	NA	NA	NA
E 161b Lutein	18.79	0.00	0.32	0.4 (3.76)	0.00	0.00	0.01 (0.06)	1	0.08	0.45
E 452 Polyphosphates	18.72	0.00	171.43	34.44 (175.01)	0.00	2.60	0.53 (2.65)	40	0.07	0.11
E 392 Extracts of rosemary	17.24	0.00	4.73	0.66 (2.43)	0.00	0.07	0.01 (0.04)	0.3	0.26	1.53
E 160b Annatto, Bixin, Norbixin	15.65	0.00	0.36	0.06 (0.24)	0.00	0.01	0 (0)	0.3	0	0
E 341 Calcium phosphates	15.62	0.00	111.55	24.38 (182.32)	0.00	1.71	0.39 (2.85)	40	0.11	0.68
E 951 Aspartame	14.52	0.00	18.67	3.44 (17.19)	0.00	0.28	0.05 (0.29)	40	0	0
E 262 Sodium acetates	13.46	0.00	23.60	3.38 (13.37)	0.00	0.35	0.05 (0.21)	NA	NA	NA
E 338 Phosphoric acid	13.10	0.00	45.29	7.51 (32.15)	0.00	0.70	0.11 (0.49)	NA	NA	NA
E 621 Monosodium glutamate	12.91	0.00	6095.05	2976.91 (22137.99)	0.00	95.43	46.61 (357.96)	30	7.06	54.75
E 220 Sulphur dioxide	12.68	0.00	0.20	0.08 (0.72)	0.00	0.00	0 (0.01)	0.7	0	0
E 472e Mono- and diacetyl tartaric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids	12.45	0.00	81.25	13.9 (68.56)	0.00	1.29	0.22 (1.15)	NA	NA	NA
E 296 Malic acid	12.36	0.00	41.79	7.94 (44.6)	0.00	0.62	0.12 (0.69)	NA	NA	NA
E 162 Beetroot Red, betanin	11.44	0.00	2.80	0.49 (2.62)	0.00	0.04	0.01 (0.04)	NA	NA	NA
E 955 Sucralose	10.64	0.00	3.44	1.16 (13.18)	0.00	0.05	0.02 (0.21)	NA	NA	NA
E 414 Gum arabic (acacia gum)	10.41	0.00	95.24	24.32 (199.84)	0.00	1.59	0.38 (3.2)	NA	NA	NA
E 1442 Hydroxy propyl distarch phosphate	10.04	0.00	223.21	32.28 (131.27)	0.00	3.72	0.5 (2.11)	NA	NA	NA
E 476 Polyglycerol polyricinoleate	10.03	0.00	16.29	2.83 (15.44)	0.00	0.25	0.04 (0.25)	25	0	0

Weighted

Period 3: 2017 - 2020

Food additive	Percent of consumers	Median (mg/day)	95th percentile (mg/day)	Mean (SD) (mg/day)	Median (mg/kg bw/day)	95th percentile (mg/kg bw/day)	Mean (SD) (mg/kg bw/day)	ADI (mg/kg bw/day)	% of participants exceeding the ADI	% of participants exceeding the ADI (among consumers)
E 330 Citric acid	82.92	885.23	5685.60	1576.86 (2184.05)	14.08	88.29	24.3 (32.44)	NA	NA	NA
E 322 Lecithins	80.99	25.39	149.47	45.37 (82.43)	0.41	2.33	0.71 (1.17)	NA	NA	NA
E 14xx Modified Starches	80.91	872.46	4016.36	1274.82 (1515.28)	13.10	62.97	20.66 (29.08)	NA	NA	NA
E 300 Ascorbic acid	73.27	4.43	32.70	8.78 (13.82)	0.07	0.52	0.14 (0.22)	NA	NA	NA
E 415 Xanthan gum	69.22	198.00	1211.60	339.91 (461.35)	3.00	19.20	5.31 (7.26)	NA	NA	NA
E 440 Pectins	65.87	50.23	428.26	115.71 (188.02)	0.82	6.69	1.82 (3)	NA	NA	NA
E 471 Mono-and diglycerides of fatty acids	63.44	41.67	500.00	119.56 (190.65)	0.64	7.62	1.83 (2.78)	NA	NA	NA
E 407 Carrageenan	62.51	7.26	182.86	40.01 (69.63)	0.12	2.77	0.63 (1.09)	75	0	0
E 500 Sodium carbonates	60.39	290.35	5100.00	1236.59 (2257.99)	4.67	80.65	19.24 (32.77)	NA	NA	NA
E 412 Guar gum	57.42	70.29	921.50	216.42 (349.88)	1.11	13.85	3.38 (5.42)	NA	NA	NA
E 250 Sodium nitrite	54.22	0.03	0.71	0.17 (0.45)	0.00	0.01	0 (0.01)	0.07	0.04	0.07
E 450 Diphosphates	54.03	23.99	881.53	187.08 (354.29)	0.38	13.48	2.89 (5.38)	40	0.04	0.07
E 202 Potassium sorbate	50.48	0.00	66.64	13.6 (28.94)	0.00	1.05	0.21 (0.44)	3	0.08	0.16
E 301 Sodium ascorbate	37.83	0.00	25.60	5.31 (13)	0.00	0.41	0.08 (0.21)	NA	NA	NA
E 316 Sodium erythorbate	35.25	0.00	23.66	4.63 (14.32)	0.00	0.35	0.07 (0.21)	6	0	0
E 503 Ammonium carbonates	30.93	0.00	1530.00	261.72 (698.42)	0.00	24.64	4.19 (11.15)	NA	NA	NA
E 331 Sodium citrates	30.12	0.00	285.71	62.25 (211.29)	0.00	4.57	1.08 (4.02)	NA	NA	NA
E 160c Paprika extract, capsanthin, capsorubin	29.31	0.00	0.54	0.1 (0.31)	0.00	0.01	0 (0)	24	0	0
E 160a Carotenes	29.27	0.00	5.87	1 (5.08)	0.00	0.08	0.02 (0.08)	NA	NA	NA
E 270 Lactic acid	26.03	0.00	11.62	1.88 (5.9)	0.00	0.19	0.03 (0.09)	NA	NA	NA
E 410 Locust bean gum	25.07	0.00	392.86	69.84 (195.5)	0.00	6.30	1.11 (3.13)	NA	NA	NA
E 422 Glycerol	24.06	0.00	1029.28	193.53 (918)	0.00	16.36	2.89 (11.01)	NA	NA	NA
E 252 Potassium nitrate	23.41	0.00	0.90	0.15 (0.44)	0.00	0.01	0 (0.01)	3.7	0	0
E 120 Cochineal, Carminic acid, Carmines	23.29	0.00	1.11	0.32 (1.61)	0.00	0.02	0 (0.03)	5	0	0
E 224 Potassium metabisulphite	22.14	0.00	2.96	0.65 (5.24)	0.00	0.05	0.01 (0.05)	0.7	0.08	0.36
E 160 Carotene	21.21	0.00	0.39	0.23 (1.84)	0.00	0.01	0 (0.03)	NA	NA	NA
E 282 Calcium propionate	21.21	0.00	66.87	10.73 (32.81)	0.00	1.05	0.17 (0.51)	NA	NA	NA
E 150a Plain caramel	19.86	0.00	52.59	9.44 (42.37)	0.00	0.78	0.15 (0.65)	300	0	0
E 451 Triphosphates	19.32	0.00	357.14	62.46 (239.83)	0.00	5.39	0.95 (3.54)	40	0.04	0.07
E 420 Sorbitols	18.97	0.00	219.78	36.96 (140.81)	0.00	3.51	0.57 (2.28)	NA	NA	NA
E 100 Curcumin	18.70	0.00	1.67	0.35 (1.8)	0.00	0.03	0.01 (0.03)	NA	NA	NA
E 160b Annatto, Bixin, Norbixin	15.23	0.00	0.30	0.05 (0.19)	0.00	0.00	0 (0)	0.3	0	0
E 150d Sulphite ammonia caramel	14.58	0.00	248.21	43.8 (218.45)	0.00	3.84	0.67 (3.25)	300	0	0
E 392 Extracts of rosemary	14.00	0.00	3.11	0.52 (2.46)	0.00	0.05	0.01 (0.04)	0.3	0.44	3.08
E 452 Polyphosphates	13.81	0.00	147.50	30.39 (162.92)	0.00	2.10	0.47 (2.45)	40	0.04	0.07
E 161b Lutein	13.50	0.00	0.02	0.59 (8.16)	0.00	0.00	0.01 (0.11)	1	0.24	1.74
E 950 Acesulfame K	12.50	0.00	10.91	1.87 (9.3)	0.00	0.17	0.03 (0.15)	NA	NA	NA
E 341 Calcium phosphates	12.46	0.00	107.58	22.51 (138.4)	0.00	1.74	0.38 (2.38)	40	0.08	0.63
E 296 Malic acid	12.07	0.00	47.95	9.04 (43.33)	0.00	0.73	0.13 (0.62)	NA	NA	NA
E 262 Sodium acetates	11.18	0.00	23.16	3.24 (13.99)	0.00	0.35	0.05 (0.21)	NA	NA	NA
E 162 Beetroot Red, betanin	9.91	0.00	1.90	0.36 (1.86)	0.00	0.03	0.01 (0.03)	NA	NA	NA
E 414 Gum arabic (acacia gum)	9.60	0.00	104.11	31.32 (232.7)	0.00	1.73	0.49 (3.61)	NA	NA	NA
E 338 Phosphoric acid	9.37	0.00	32.57	5.48 (28.88)	0.00	0.50	0.08 (0.43)	NA	NA	NA
E 481 Sodium stearoyl-2-lactylate	9.10	0.00	32.48	5.83 (32.11)	0.00	0.54	0.09 (0.5)	22	0	0
E 464 Hydroxypropyl methyl cellulose	8.64	0.00	0.09	0.02 (0.08)	0.00	0.00	0 (0)	NA	NA	NA
E 621 Monosodium glutamate	8.56	0.00	351.61	1999.13 (19574.44)	0.00	5.63	30 (275.87)	30	4.35	50.23
E 1442 Hydroxy propyl distarch phosphate	8.18	0.00	178.57	30.14 (153.59)	0.00	2.91	0.45 (2.33)	NA	NA	NA
E 955 Sucralose	8.06	0.00	3.12	1.28 (11.23)	0.00	0.05	0.02 (0.16)	NA	NA	NA
E 260 Acetic acid	7.94	0.00	89.29	15.47 (82.25)	0.00	1.24	0.24 (1.34)	NA	NA	NA
E 466 Sodium carboxy methyl cellulose, Cellulose gum	7.79	0.00	53.57	13.91 (86.77)	0.00	0.85	0.22 (1.4)	NA	NA	NA

Weighted

APPENDIX 5: Main vector foods for the 50 most frequently consumed food additives in term of number of declarations, NutriNet-Santé cohort, France 2009-2020 (N=106,489)

Food additive	**Main vector foods, confectionary or beverages**
E 14xx Modified Starches	seasoned grated carrots; quiche lorraine; mixed vegetable soup; light vinaigrette; 0% fat fruit yoghurt, sweetened
E 330 Citric acid	button mushroom; jam; light jam; mustard; fruit syrup to be diluted
E 322 Lecithins	milk chocolate; dark chocolate; dark chocolate 70% cocoa; omega 3 enriched margarine; chocolate and hazelnut spread
E 300 Ascorbic acid	rusk; button mushroom; sweet applesauce; compote without added sugar; chocolate bread
E 415 Xanthan gum	seasoned red beets; seasoned grated carrots; mayonnaise; vinaigrette; olive oil vinaigrette
E 440 Pectins	jam; light jam; soy fruit dessert cream; lightened thick fresh cream; 0% fat fruit yoghurt, sweetened
E 471 Mono;and diglycerides of fatty acids	light margarine 38; 41% fat; omega 3 enriched margarine; wholemeal bread (bread for toast); plain bread (bread for toast); Viennese bread or brioche
E 407 Carrageenan	chocolate dessert cream; lightened thick fresh cream; liquid fresh cream; vinaigrette; olive oil vinaigrette
E 250 Sodium nitrite	white ham (cooked); quiche lorraine
E 412 Guar gum	seasoned red beets; vanilla ice cream; ice cream, other flavor; vinaigrette; 0% fat fruit yoghurt, sweetened
E 500 Sodium carborates	chocolate cookie; breakfast cookie; dry cookie; cookie type small butter; madeleine
E 202 Potassium sorbate	seasoned grated carrots; margarine 60% MG; light margarine 38; 41% fat; light margarine enriched in sterols 35% MG; vinaigrette
E 450 Diphosphates	chocolate cookie; breakfast cookie; dry cookie; cookie; madeleine
E 316 Sodium erythorbate	white ham (cooked) superior; smoked bacon, cooked; quiche lorraine
E 301 Sodium ascorbate	white ham (cooked); white ham (cooked) superior; plain bacon, cooked; ham and cheese pizza; quiche lorraine
E 160c Paprika extract, capsanthin, capsorubin	surimi stick; mayonnaise; Strasbourg sausage; crab surimi; 0% fat fruit yoghurt, sweetened
E 331 Sodium citrates	cappuccino powder; croque; monsieur; light margarine 38-41% fat; diet cola soda; fruit yogurt
E 224 Potassium metabisulphite	mayonnaise; mustard; seasoned potato salad; olive oil vinaigrette; light vinaigrette
E 503 Ammonium carbonates	chocolate cookie; breakfast cookie; dry cookie; cookie type small butter; snack filled with chocolate or fruit
E 160a Carotenes	natural aperitif cookie (cracker type); light margarine 38-41% fat; omega 3 enriched margarine; margarine rich in omega 3 and 6 55-60% MG; vinaigrette
E 160 Carotene	low; fat butter 25% fat; vanilla ice cream; margarine 60% MG; light margarine enriched in sterols 35% MG; omega 3 enriched margarine
E 410 Locust bean gum	vanilla ice cream; chocolate ice cream; ice cream, other flavor; yoghurt cake; sorbet (water ice)
E 950 Acesulfame K	sugar-free chewing gum; sweetener; diet cola soda; 0% MG flavoured yoghurt, sweetened; 0% fat fruit yoghurt, sweetened
E 270 Lactic acid	low-fat butter 25% fat; carrot; light margarine 38-41% fat; tiramisu; vinaigrette
E 120 Cochineal, Carminic acid, Carmines	20% fat white cheese with fruits (3% on finished product); yoghurt cake; seasoned potato salad; Strasbourg sausage; tarama
E 100 Curcumin	sugar-free chewing gum; flan; badge; lemon pie; 0% fat fruit yoghurt, sweetened
E 252 Potassium nitrate	dry cured ham (raw), defatted, defatted; cured ham (raw) type Bayonne, Parma; rosette / spindle; dry sausage
E 150d Sulphite ammonia caramel	cola soda; diet cola soda; vinaigrette; olive oil vinaigrette; no added salt vinaigrette
E 420 Sorbitols	chocolate cereal bar; fruit cake; sugar-free chewing gum; soft cake with chocolate, chocolate chips or milk filling; madeleine
E 951 Aspartame	sugar-free chewing gum; aspartame sweetener; diet cola soda; 0% fat fruit yoghurt, sweetened; 0% fat fruit yoghurt, sweetened
E 422 Glycerol	fruit cake; sugar-free chewing gum; chocolate cake; madeleine; gluten-free white bread
E 161b Lutein	jelly candy (crocodile type); mayonnaise; low-fat mayonnaise; light vinaigrette; 0% fat fruit yoghurt, sweetened
E 392 Extracts of rosemary	mayonnaise; ham and cheese pizza; royal pizza (ham, cheese, mushrooms); industrial mashed potatoes; lemon vinaigrette

E 282 Calcium propionate	croque-monsieur; gluten-free white bread; cereal sandwich bread (toast bread); wholemeal bread (bread for toast); plain bread (bread for toast)
E 150a Plain caramel	beef bourguignon; 20% fat white cheese with fruits (3% on finished product); poultry ham; slice of oven; baked golden chicken breast; vinaigrette
E 451 Triphosphates	cancoillotte; chicken couscous; croque-monsieur; quiche lorraine; Cantonese rice
E 452 Polyphosphates	cancoillotte; cappuccino powder; croque-monsieur; Processed cheese 25% MF (12% on finished product); zucchini soup
E 338 Phosphoric acid	lemonade; cola soda; decaffeinated cola soda; diet cola soda; diet fruit soda
E 160b Annatto, Bixin, Norbixin	vanilla dessert cream; flan; rice pudding; seasoned potato salad; tartiflette
E 220 Sulphur dioxide	fruit cake; grape cake; cream sauce; low; fat dressing with no added salt; no added salt vinaigrette
E 1442 Hydroxy propyl distarch phosphate	cream dessert; vanilla dessert cream; chocolate dessert cream; 0% MG regular yogurt; sweetened plain whole milk yogurt
E 472e Mono; and diacetyl tartaric acid esters of mono; and diglycerides of fatty acids	rusk; breakfast cookie; lightened thick fresh cream; chocolate bread; hollandaise sauce
E 621 Monosodium glutamate	reconstituted dehydrated vegetable stock; dehydrated poultry broth, reconstituted; sofas (various trimmings); Aperitif cheese cube; reconstituted meal replacement
E 162 Beetroot Red, betanin	strawberry ice cream; 20% fat white cheese with fruits (3% on finished product); yoghurt cake; Savoy cake; badge
E 341 Calcium phosphates	20% fat white cheese with fruits (3% on finished product); chocolate marble cake; fruit muffin; zucchini soup; chocolate pie
E 476 Polyglycerol polyricinoleate	low-fat butter 15% fat; low-fat sweet butter; Eskimo or vanilla stick; Eskimo or stick, other flavor; light margarine 38-41% fat
E 955 Sucralose	sugar-free candy; syrup 0% sugar to be diluted; diet soda; tonic soda; sucralose
E 163 Anthocyanins	jelly candy (crocodile type); Christmas log; 20% fat white cheese with fruits (3% on finished product); 40% fat white cheese with fruits (6% on finished product); 0% fat fruit yoghurt, sweetened
E 296 Malic acid	Cereal cookie; dry cookie; jelly candy (crocodile type); sugar-free chewing gum; salmon sushi
E 466 Sodium carboxy methyl cellulose, Cellulose gum	low-fat butter 15% fat; low-fat sweet butter; sugar-free chewing gum; clafoutis; lightened thick fresh cream

APPENDIX 6a: Correlation between NMF components and food additive intakes, NutriNet-Santé cohort, France 2009-2020 (N=106,489)

Food additive	Component 1	Component 2	Component 3	Component 4	Component 5
E 14xx Modified Starches	0,19	0,99	0,00	0,16	0,01
E 330 Citric acid	0,35	0,30	0,23	0,06	0,06
E 322 Lecithins	0,11	0,05	0,41	0,21	0,09
E 440 Pectins	0,17	0,31	0,02	0,09	0,22
E 300 Ascorbic acid	0,18	0,09	0,11	0,05	0,03
E 415 Xanthan gum	0,86	0,24	0,07	0,17	0,04
E 471 Mono-and diglycerides of fatty acids	0,35	0,05	0,26	0,27	0,09
E 407 Carrageenan	0,12	0,11	0,05	0,98	0,04
E 202 Potassium sorbate	0,56	0,11	0,06	0,19	0,07
E 412 Guar gum	0,84	0,10	0,01	0,09	0,06
E 250 Sodium nitrite	0,29	0,09	0,10	0,08	0,07
E 500 Sodium carbonates	0,04	0,06	0,86	0,07	0,02
E 450 Diphosphates	0,12	0,05	0,61	0,10	0,02
E 950 Acesulfame K	0,06	0,03	0,02	0,05	0,82
E 160a Carotenes	0,13	0,04	0,04	0,08	0,10
E 331 Sodium citrates	0,10	0,08	0,06	0,10	0,82
E 951 Aspartame	0,02	0,03	-0,01	0,02	0,69
E 301 Sodium ascorbate	0,16	0,06	0,11	0,06	0,08
E 160c Paprika extract, capsanthin, capsorubin	0,25	0,15	0,04	0,12	0,17
E 316 Sodium erythorbate	0,24	0,09	0,06	0,04	0,03
E 224 Potassium metabisulphite	0,34	0,04	0,07	0,02	0,03
E 503 Ammonium carbonates	0,02	-0,02	0,79	0,04	0,03
E 270 Lactic acid	0,17	0,07	0,04	0,13	0,01
E 150d Sulphite ammonia caramel	0,05	-0,04	0,05	0,03	0,92
E 100 Curcumin	0,07	0,20	-0,03	0,21	0,20
E 120 Cochineal, Carminic acid, Carmines	0,15	0,06	0,05	0,04	0,06
E 252 Potassium nitrate	0,08	-0,02	0,10	0,01	0,04
E 422 Glycerol	0,08	0,07	0,33	0,04	0,02
E 282 Calcium propionate	0,16	0,01	0,09	0,15	0,04
E 420 Sorbitols	0,07	0,01	0,22	0,05	0,03
E 150a Plain caramel	0,16	0,04	0,05	0,10	0,03
E 161b Lutein	0,06	0,06	0,03	0,01	0,08
E 338 Phosphoric acid	0,04	-0,04	0,05	0,03	0,92
E 451 Triphosphates	0,35	0,09	0,06	0,10	0,02
E 452 Polyphosphates	0,25	0,08	0,04	0,23	0,03
E 476 Polyglycerol polyricinoleate	0,06	0,00	0,11	0,07	0,04
E 392 Extracts of rosemary	0,09	0,01	0,07	0,05	0,05
E 955 Sucralose	0,04	0,01	0,01	0,02	0,14
E 160b Annatto, Bixin, Norbixin	0,11	0,10	0,04	0,22	0,02
E 1442 Hydroxy propyl distarch phosphate	0,02	0,00	0,01	0,40	0,05
E 220 Sulphur dioxide	0,01	0,01	0,05	0,00	0,01
E 472e Mono- and diacetyl tartaric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids	0,02	0,00	0,25	0,05	0,03
E 621 Monosodium glutamate	0,02	0,05	0,01	0,00	-0,01
E 306 Tocopherol-rich extract	0,06	0,00	0,03	0,02	0,03
E 341 Calcium phosphates	0,01	0,04	0,06	0,03	0,02
E 481 Sodium stearoyl-2-lactylate	0,05	-0,01	0,11	0,09	0,04
E 150c Ammonia caramel	0,02	0,05	0,05	0,04	0,01
E 163 Anthocyanins	0,08	0,06	0,04	0,10	0,09
E 385 Calcium disodium ethylene diamine tetra-acetate (Calcium disodium EDTA)	0,05	-0,01	0,02	0,01	0,01
E 960 Steviol glycosides	0,01	0,02	0,00	0,03	0,02
E 340 Potassium phosphates	0,00	0,00	0,02	0,02	0,03
E 442 Ammonium phosphatides	0,08	-0,04	0,02	0,15	0,02
E 334 Tartaric acid (L(+)-)	0,02	0,01	0,04	0,00	0,00
E 200 Sorbic acid	0,03	0,01	0,07	0,01	0,00
E 223 Sodium metabisulphite	0,12	0,07	0,00	-0,01	-0,01
E 211 Sodium benzoate	0,03	0,00	0,00	0,01	0,06
E 133 Brilliant Blue FCF	0,06	0,00	0,03	0,01	0,03
E 339 Sodium phosphates	0,01	0,04	0,03	0,02	0,02
E 172 Iron oxides and hydroxides	0,19	0,05	-0,01	0,00	-0,01
E 475 Polyglycerol esters of fatty acids	0,03	-0,02	0,10	0,06	0,04
E 954 Saccharins	0,01	0,02	0,00	0,00	0,03
E 131 Patent Blue V	0,02	0,00	0,04	0,02	0,06
E 150 Caramel	0,01	0,00	0,00	0,00	0,01
E 473 Sucrose esters of fatty acids	0,02	0,00	0,06	0,01	0,02
E 102 Tartrazine	0,06	0,01	0,02	0,01	0,02
E 445 Glycerol esters of wood rosins	0,03	0,02	0,01	0,02	0,10
E 234 Nisin	0,04	0,00	0,01	0,05	0,01
E 304 Fatty acid esters of ascorbic acid	-0,01	0,11	0,02	0,01	0,02
E 160e Beta-apo-8'-carotenal (C 30)	0,02	0,00	0,03	0,01	0,03
E 952 Cyclamates	0,01	0,02	0,00	0,01	0,04
E 472 Esters of mono- and diglycerides	0,02	0,02	0,03	0,01	0,02
E 320 Butylated hydroxyanisole (BHA)	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01
E 222 Sodium hydrogen sulphite	0,04	0,01	0,03	0,01	0,01
E 110 Sunset Yellow FCF/Orange Yellow S	0,02	0,01	0,00	0,01	0,00
E 251 Sodium nitrate	0,02	0,00	0,02	0,01	0,01
E 212 Potassium benzoate	0,01	0,00	0,01	0,00	0,06
E 249 Potassium nitrite	0,03	0,01	0,04	0,01	0,01
E 321 Butylated hydroxytoluene (BHT)	0,00	0,00	0,01	0,00	0,01
E 104 Quinoline Yellow	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06
E 280 Propionic acid	0,04	0,00	0,01	0,00	0,01
E 482 Calcium stearoyl-2-lactylate	0,01	0,00	0,02	0,00	0,00
E 302 Calcium ascorbate	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00
E 444 Sucrose acetate isobutyrate	0,01	0,01	0,00	0,01	0,02
E 242 Dimethyl dicarbonate	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00
E 129 Allura Red AC	0,00	0,00	0,01	0,00	0,01
E 962 Salt of aspartame-acesulfame	0,00	0,00	0,01	0,00	0,01
E 132 Indigotine, Indigo carmine	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
E 319 Tertiary-butyl hydroquinone (TBHQ)	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00
E 285 Sodium tetraborate (borax)	-0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
E 435 Polyoxyethylene sorbitan monostearate (polysorbate 60)	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00

APPENDIX 6b: Means of scaled NMF components, by clusters of participants, NutriNet-Santé cohort, France 2009-2020 (N=106,489)

Cluster	Component 1	Component 2	Component 3	Component 4	Component 5
1	-0,10	-0,15	**2,21**	-0,08	-0,06
2	-0,27	**1,62**	-0,31	-0,20	-0,16
3	0,08	0,11	-0,09	**2,39**	-0,05
4	**1,83**	0,13	-0,17	-0,05	-0,04
5	0,03	-0,06	-0,02	0,02	**4,69**
6	-0,35	-0,48	-0,27	-0,30	-0,16

REFERENCES

1. European Commission. Database. *Food Safety - European Commission* https://ec.europa.eu/food/safety/food_improvement_agents/additives/database_en (2016).
2. *Codex General Standard for Food Additives (GSFA, Codex STAN 192-1995)*. http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCODEX%2BSTAN%2B192-1995%252FCXS_192e.pdf (2018).
3. Paatero, P. & Tapper, U. Positive matrix factorization: A non-negative factor model with optimal utilization of error estimates of data values. *Environmetrics* **5**, 111–126 (1994).
4. Lee, D. D. & Seung, H. S. Learning the parts of objects by non-negative matrix factorization. *Nature* **401**, 788–791 (1999).
5. Zetlaoui, M., Feinberg, M., Verger, P. & Clémençon, S. Extraction of Food Consumption Systems by Nonnegative Matrix Factorization (NMF) for the Assessment of Food Choices. *Biometrics* **67**, 1647–1658 (2011).
6. Hoyer, P. O. Non-negative matrix factorization with sparseness constraints. *arXiv:cs/0408058* (2004).
7. Brunet, J.-P., Tamayo, P., Golub, T. R. & Mesirov, J. P. Metagenes and molecular pattern discovery using matrix factorization. *PNAS* **101**, 4164–4169 (2004).

Annexe 4 : Article : "Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort"

OPEN ACCESS

Check for updates

Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort

Eloi Chazelas,[1] Bernard Srour,[1] Elisa Desmetz,[1] Emmanuelle Kesse-Guyot,[1] Chantal Julia,[1,2] Valérie Deschamps,[3] Nathalie Druesne-Pecollo,[1] Pilar Galan,[1] Serge Hercberg,[1,2] Paule Latino-Martel,[1] Mélanie Deschasaux,[1] Mathilde Touvier[1]

[1]Sorbonne Paris Cité Epidemiology and Statistics Research Center (CRESS), Inserm U1153, Inra U1125, Cnam, Paris 13 University, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), 74 rue Marcel Cachin F-93017 Bobigny Cedex, France

[2]Public Health Department, Avicenne Hospital, AP-HP, Bobigny, France

[3]Santé Publique France, The French Public Health Agency, Nutritional Epidemiology Surveillance Team (ESEN), Bobigny, France

Correspondence to: B Srour b.srour@eren.smbh.univ-paris13.fr (or @BernardSrour on Twitter; ORCID 0000-0002-1277-3380)

Additional material is published online only. To view please visit the journal online.

Cite this as: *BMJ* 2019;365:l2408
http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l2408

Accepted: 7 May 2019

ABSTRACT

OBJECTIVE

To assess the associations between the consumption of sugary drinks (such as sugar sweetened beverages and 100% fruit juices), artificially sweetened beverages, and the risk of cancer.

DESIGN

Population based prospective cohort study.

SETTING AND PARTICIPANTS

Overall, 101 257 participants aged 18 and over (mean age 42.2, SD 14.4; median follow-up time 5.1 years) from the French NutriNet-Santé cohort (2009-2017) were included. Consumptions of sugary drinks and artificially sweetened beverages were assessed by using repeated 24 hour dietary records, which were designed to register participants' usual consumption for 3300 different food and beverage items.

MAIN OUTCOME MEASURES

Prospective associations between beverage consumption and the risk of overall, breast, prostate, and colorectal cancer were assessed by multivariable adjusted Fine and Gray hazard models, accounting for competing risks. Subdistribution hazard ratios were computed.

RESULTS

The consumption of sugary drinks was significantly associated with the risk of overall cancer (n=2193 cases, subdistribution hazard ratio for a 100mL/d increase 1.18, 95% confidence interval 1.10 to 1.27, P<0.0001) and breast cancer (693, 1.22, 1.07 to 1.39, P=0.004). The consumption of artificially sweetened beverages was not associated with the risk of cancer. In specific subanalyses, the consumption of 100% fruit juice was significantly associated with the risk of overall cancer (2193, 1.12, 1.03 to 1.23, P=0.007).

CONCLUSIONS

In this large prospective study, the consumption of sugary drinks was positively associated with the risk of overall cancer and breast cancer. 100% fruit juices were also positively associated with the risk of overall cancer. These results need replication in other large scale prospective studies. They suggest that sugary drinks, which are widely consumed in Western countries, might represent a modifiable risk factor for cancer prevention.

STUDY REGISTRATION

ClinicalTrials.gov NCT03335644.

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

The consumption of sugary drinks has increased worldwide during the last decades

Sugary drinks are convincingly associated with the risk of obesity, which is a strong risk factor for many cancers

WHAT THIS STUDY ADDS

The consumption of sugary drinks (including 100% fruit juice) was associated with an increased risk of overall cancer and breast cancer

In specific subanalyses, the consumption of 100% fruit juices were also associated with an increased risk of overall cancers

The consumption of artificially sweetened beverages was not associated with a risk of cancer, but statistical power was probably limited owing to a relatively low consumption in this sample

Introduction

The consumption of sugary drinks has increased worldwide in the last decades; according to the Global Burden of Disease,[1] their "summary exposure value" (taking into account the extent of exposure by risk level and the severity of that risk's contribution to disease burden) increased by more than 40% from 1990 to 2016. The impact of sugary drinks on cardiometabolic health is well studied:[2] they are associated with an increased risk of weight gain, being overweight, or obesity;[3 4] a greater incidence of type 2 diabetes (independently of adiposity);[5] a higher risk of hypertension;[6] and with cardiometabolic death.[7] In 2010, Singh and colleagues estimated that among all worldwide yearly deaths from diabetes and cardiovascular diseases, about 178 000 were attributable to sugary drink consumption.[8] Sugary drink consumption was one of the behavioural risk factors that contributed the most to the increase in global attributable deaths and disability adjusted life years (DALYs) between 1990 and 2016.[1] Artificially sweetened beverages were initially envisioned as a healthier alternative, however, they are associated with a higher incidence of hypertension,[9] obesity,[10] and type 2 diabetes.[5] Besides, some artificial sweeteners were suggested to increase glucose intolerance by altering the gut microbiota.[11]

In contrast, the association between sugary drinks and the risk of cancer has been less investigated. However, this potential relation raises increasing concerns owing to its mechanistic plausibility. Indeed, sugary drinks are convincingly associated with the risk of obesity,[3 4] which in turn, is recognised as a strong risk factor for many cancers.[12] Apart from the obesity and adiposity pathways, mechanisms underlying a link between sugary drinks and cancer might involve insulin resistance caused by their high glycaemic index or glycaemic load, which have been related to breast cancer,[13 14] hepatocellular cancer,[15] and diabetes related carcinomas.[16] The chemical compounds in

BMJ: first published as 10.1136/bmj.l2408 on 10 July 2019. Downloaded from http://www.bmj.com/ on 15 April 2021 by guest. Protected by copyright.

sugary drinks, such as 4-methylimidazole in drinks containing caramel colourings (defined as possibly carcinogenic to humans by the International Agency for Research on Cancer, IARC),[17 18] pesticides in fruit juices,[19 20] or artificial sweeteners such as aspartame might play a role in carcinogenesis.[21]

However, epidemiological literature on sugary drinks and the risk of cancer is still limited and there was not enough evidence to support a link in the recent report by the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.[12] Very few prospective studies have been conducted on the association between sugary drinks and individual cancer site. Two prospective cohorts published contrasting results regarding breast cancer: one suggesting an increased risk in post-menopausal women (Melbourne Collaborative Cohort Study, 946 cases),[22] and the other observing no association (Framingham Offspring cohort, 124 cases).[23] Increased risks were also suggested for adiposity related and obesity related cancers in recent surveys,[22 23] as well as for pancreas,[24] gallbladder, [25] and endometrial cancers,[26] although some other studies observed null results.[12 27-29] Thus, literature concerning sugary drinks and the risk of cancer is inconsistent and needs further explorations. Furthermore, sugary drinks and artificially sweetened beverages were rarely analysed separately in previous studies. Thus, the aim of this study is to investigate the relations between the consumptions of sugary drinks and artificially sweetened beverages and the risk of first cancer in a large prospective cohort with detailed and up to date dietary intake assessment.

Methods

Study population

NutriNet-Santé is a French, ongoing, web-based cohort launched in 2009 aiming to study the associations between nutrition and health as well as the determinants of dietary behaviours and nutritional status. This cohort has been previously described in detail.[30] Participants aged over 18 with access to the internet have been continuously recruited from the general population since May 2009 by means of large multimedia campaigns. Questionnaires are completed online on a dedicated website. Participants are followed by using an online platform connected to their email address. The NutriNet-Santé study is registered at ClinicalTrials.gov as NCT03335644.

Data collection

At inclusion, participants completed a set of five questionnaires related to sociodemographic and lifestyle characteristics (eg, date of birth, sex, educational level, smoking status, number of children),[31] anthropometry (height, weight),[32 33] dietary intakes (see below),[34 35 36] physical activity (validated seven day International Physical Activity Questionnaire),[37] and health status (eg, personal and family history of diseases, menopausal status, drug use including hormonal treatment for menopause and oral contraceptives). Weight was collected every six months. The web-based self administered anthropometric questionnaire was compared with a traditional paper questionnaire,[33] and reported weight was also validated against weight measured with a calibrated scale (BC-418MA, TANITA, Tokyo, Japan) by trained investigators in a validation study on a subsample,[32] showing high consistency. Other web-based questionnaires used to collect baseline characteristics of the participants (eg, sociodemographic and lifestyle data) have also been tested against traditional paper questionnaire,[31] showing very high consistency between the two methods, and even a lower proportion of missing or abnormal values in the web questionnaire, owing to integrated controls, mandatory fields, and conditional skip patterns. Other methodological studies were conducted to test for the reliability of the data declared online by the participants and also observed very high levels of consistency.[38] For instance, the consistency between declared information on sex, date of birth, and department of birth of a sample of participants and the first digits of their social security number was checked.

Regarding dietary data collection, at baseline and every six months (to vary the season of completion), participants were asked to fill three non-consecutive validated web-based 24 hour dietary records, randomly assigned over a two week period (two weekdays and one weekend day in order to take into account the variability of the diet during the week). The calculation of the mean daily dietary intake across the study period was weighted in order to respect the 5:7 and 2:7 ratios of week days and weekend days.[34 35 39] At least two 24 hour dietary records during the first two years of follow-up were mandatory in order to be included in the nutritional analyses. Appendix 1 shows the details on qualitative and quantitative assessment of food and beverage intake performed in NutriNet-Santé. Dietary under-reporting was identified on the basis of the method proposed by Black, by using the basal metabolic rate and Goldberg cut-off, and under-reporters of energy intake were excluded (20.0%).[40] Appendix 2 shows the details on the method for detection of under-reporters.

Beverage consumption

The NutriNet-Santé composition table included 97 sugary drink items and 12 artificially sweetened beverage items. The sugary drinks group consisted of all sugar sweetened beverages containing more than 5% of simple carbohydrates, as well as 100% fruit juices (with no added sugar). It included soft drinks (carbonated or not), syrups, 100% juice, fruit drinks, sugar sweetened hot beverages, milk-based sugar sweetened beverages, sport drinks, and energy drinks. Median sugar content for sugary drinks was 10.7 g/100mL. The sugary drinks group was then subdivided into 100% fruit juices (median sugar level 10.3 g/100mL) and sugary drinks except 100% fruit juices (median sugar level 10.9 g/100mL). The group artificially sweetened beverages included all beverages containing non-nutritive sweeteners, such as diet

doi: 10.1136/bmj.l2408 | BMJ 2019;365:l2408 | the bmj

BMJ: first published as 10.1136/bmj.l2408 on 10 July 2019. Downloaded from http://www.bmj.com/ on 15 April 2021 by guest. Protected by copyright.

soft drinks, sugar-free syrups, and diet milk-based beverages.

Biological sampling and clinical examination

Participants in the NutriNet-Santé study were invited, on a voluntary basis, for a visit in one of the local centres specifically set up for biological sampling and clinical examination, including bioimpedance measurements, in each region (83 hospital centres). A visceral fat index was calculated with a calibrated impedance body composition analyser (BC-418MA, TANITA, Tokyo, Japan), based on total body and regional % fat estimations which were previously validated against dual-energy X-ray absorptiometry.[41] More generally, fat estimates by body composition analyser were validated against dual-energy X-ray absorptiometry in several studies.[42 43] The visceral fat index ranges from 0 to 60 units, and is considered excessive when over 12 units. These biological and clinical data were collected for 19 772 participants of the cohort, among which 15 637 pertained to the study sample of the present study.

Case ascertainment

Health events were self declared through a yearly questionnaire, a specific check-up questionnaire (every three months), or at any time through a specific interface on the study website. Each declaration of incident cancer was controlled by a physician from the study team who contacted participants and asked them to provide any relevant medical records. When additional information was needed, we contacted the patient's physician, or hospital, or both. All medical data was reviewed by a committee of physicians. The NutriNet-Santé cohort is linked to medico-administrative databases of the national health insurance system (SNIIRAM databases) and to the French national cause specific mortality registry (CépiDC). Based on these databases, we could complete information regarding health events and deaths, thereby limiting any potential bias owing to participants with cancer who might not report their disease to the study investigators. Cancer cases were classified by using the ICD-10 (international classification of diseases, 10th revision). In this study, we considered all first primary cancers diagnosed between the inclusion date and 11 January 2018 to be cases, except for basal cell skin carcinoma, which was not considered as a cancer. Medical records were obtained for more than 90% of cancer cases. Because of the high validity of self reports (95% of self reported cancers for which a medical record was obtained were confirmed by our physicians), all participants who self reported incident cancers were included as cases, unless they were identified as non-case participants by a pathology report.

Statistical analysis

We defined baseline as the date of inclusion in the cohort (when participants finished completing the set of baseline questionnaires on diet, physical activity, health, sociodemographic characteristics, and anthropometry). We included 101 257 participants without cancer at baseline who provided at least two valid 24 hour dietary records during their first two years of follow-up. Appendix 3 shows the study flow. Appendix 4 compares included with excluded participants.

We performed variance reduction by calculating usual daily beverage intakes with the method proposed by the US National Cancer Institute (SAS macros %MIXTRAN followed by %INDIVINT) to correct for within person and between person variability and to deal with zeroes (non-consumption).[44] We calculated daily dietary intakes in this prospective analysis by taking into account all 24 hour dietary records available during the first two years of each participant's follow-up and used these as baseline usual dietary intakes. We used the Multiple Imputation by Chained Equations method by fully conditional specification (15 imputed datasets) to handle missing data in covariates for the following variables: smoking status (0.1% of missing data), level of education (6.3%), physical activity level (14.0%), height (0.6%), and BMI (0.6%).[45]We estimated weight gain during follow-up as the percentage of weight gain between inclusion of participants and the last weight declared to date (excluding weight data reported during the two years preceding a patient developing cancer). We defined sex specific quarters of consumption for each type of sugary drink. Participants were included at different entry dates, had different follow-up durations, and censored data. Studied cancers were overall, breast, prostate, and colorectal cancers (the most frequent cancer sites in the cohort), and lung cancer in the secondary analyses.

Since the main objective was to compare the risk of cancer across different levels of sugary drink consumption (coded as continuous variables or quarters) while accounting for competing events (mortality and other cancer sites than the one studied in cancer site-specific analyses), we used multivariable Fine and Gray models with age as the primary time scale and a left truncation to compute subdistribution hazard ratios and their 95% confidence intervals.

This model estimates the absolute incidence of the event of interest, allowing us to model directly the association between the exposure variable and the rate of cancer after accounting for competing risks and allowing a direct (but non-numeric) inference on the risk of cancer.[46 47] Thus, subdistribution hazard ratios can be interpreted as the change in cancer rate according to sugary drink consumption, in patients who are either event-free or who have experienced a competing event:[48] a subdistribution hazard ratio significantly >1 reflects an increased risk and a subdistribution hazard ratio significantly <1 reflects a decreased risk. As a sensitivity analysis, another approach to take into account competing risk was tested using cause-specific Cox models, providing cause-specific hazard ratios.

We tested the proportional hazard assumption of the Fine and Gray model by using rescaled Schoenfeld-

BMJ: first published as 10.1136/bmj.l2408 on 10 July 2019. Downloaded from http://www.bmj.com/ on 15 April 2021 by guest. Protected by copyright.

type residuals computed along with the SAS macro %PSHREG as described by Kohl and colleagues.[49] The corresponding P values were obtained by testing Pearson correlations between residuals and log (follow-up duration) (appendix 5).

In continuous models, the increment for the different beverage types was adapted according to the distribution of their consumption. An increment of 100 mL/d was adapted for sugary drinks, but it was excessive for artificially sweetened beverages regarding their range of consumption in this study (as shown in distribution plots, appendix 6). Thus, an increment of 10 mL/d was selected for artificially sweetened beverages. The increment for sugar from sugary drinks was 10 g/d.

We assessed and tested the potential nonlinear effects of continuous exposure variables by using restricted cubic spline transformations in multivariable models of competing endpoints (appendix 7).[50] Participants contributed person time until the date of diagnosis of cancer, the date of last completed questionnaire, the date of death, or 11 January 2018, whichever occurred first. We performed stratifications by menopausal status for breast cancer analyses. For these, women contributed person time to the premenopausal model until their age at menopause and to the postmenopausal model from their age at menopause.

The main model was adjusted for age (time scale), sex, energy intake without alcohol (kcal/d, continuous), sugar intake from other dietary sources (all sources except sugary drinks), alcohol, sodium, lipid and fruit and vegetable intakes (g/d, continuous), body mass index (kg/m^2, continuous), height (cm, continuous), physical activity (high, moderate, low, calculated according to International Physical Activity Questionnaire recommendations),[37] smoking status (never, former, current smokers), number of 24 hour dietary records (continuous), family history of cancer (yes or no), educational level (less than high school degree, less than two years after high school degree, two or more years after high school degree), and the following prevalent conditions at baseline: type 2 diabetes (yes or no), hypertension (yes or no), major cardiovascular event (myocardial infarction or stroke; yes or no), and dyslipidaemia (triglycerides or cholesterol, or both; coded as 0, 1, 2, according to the number of dyslipidaemia). We made additional adjustments for the number of biological children (continuous), menopausal status at baseline (menopausal or non-menopausal), hormonal treatment for menopause at baseline and during follow-up (for postmenopausal analyses; yes or no), and oral contraception use at baseline and during follow-up (for premenopausal analyses; yes or no) for breast cancer analyses.

We performed stratified analyses according to baseline BMI status (< or ≥25 kg/m^2) and percentage weight gain since baseline (≤ or >5%). Since some antioxidants might interact with tobacco smoke,[51] we tested the interaction between fruit juice intake (as well as other types of sugary drinks) and smoking status on the risk ofcancer. We tested other exposure variables in multivariable models, such as energy intake from sugary drinks, as well as sugar sweetened sodas. We applied a bootstrap approach to the estimation of usual dietary intakes by variance reduction as sensitivity analysis, followed by testing Fine and Gray models to account for extra variation. Lower and upper bounds of empirical confidence intervals were defined respectively as the 2.5th and 97.5th centiles of the distribution of subdistribution hazard ratios obtained across all iterations (n=200). Appendix 11 shows the methods and results of a series of other sensitivity analyses.

We performed multivariable linear regression as a secondary analysis in order to investigate the association between quarters of consumption of sugary drinks and visceral adiposity index, taking into account potential confounders: age, sex, energy intake without alcohol, sugar intake from other dietary sources, alcohol intake, body mass index, physical activity, smoking status, number of 24 hour dietary records and educational level.

All tests were two sided, with P<0.05 considered to be statistically significant. We used SAS version 9.4 for the analyses.

Patient and public involvement

The research question developed in this article corresponds to a strong concern of the participants involved in the NutriNet-Santé cohort, and of the general public. The results of the present study will be disseminated to the NutriNet-Santé participants through the cohort website, public seminars, and a press release.

Results

Description of the study population

A total of 101 257 participants (21 533 (21.3%) men and 79 724 (78.7%) women) were included in the analyses. Mean age at baseline was 42.2 (SD 14.4, range 18.0-72.7): 46.9 (15.2, 18.0-71.0) for men and 40.9 (13.9, 18.0-72.7) for women. Mean number of dietary records was 5.6 (SD 3.0), with a minimum of 2 (which represented 7.7% (7802/101 257) of the population) and up to 15 records per patient. Table 1 shows the baseline characteristics of the study population according to quarters of sugary drink consumption, after correction for within person and between person variability and variance reduction. Compared with lower consumers of sugary drinks (first quarter), higher consumers (fourth quarter) tended to be younger, more educated, less physically active, and tended to have less family history of cancer, and to have less prevalent cardiometabolic diseases (crude/unadjusted descriptive comparisons). They also had higher energy, carbohydrate, lipid, and sodium intakes and lower alcohol intake, compared with lower consumers. The proportion of current smokers was slightly higher in the fourth quarter of sugary drinks consumption compared with the first quarter. Median

doi: 10.1136/bmj.l2408 | BMJ 2019;365:l2408 | thebmj

BMJ: first published as 10.1136/bmj.l2408 on 10 July 2019. Downloaded from http://www.bmj.com/ on 15 April 2021 by guest. Protected by copyright.

daily consumption of sugary drinks was greater in men than in women (90.3 mL *v* 74.6 mL, respectively; P<0.001, not tabulated). Appendix 3 shows the distribution of total sugary drinks consumption in men and women. Mean number of dietary records was slightly higher in higher consumers (fourth quarter) than in lower consumers (first quarter) of sugary drinks (6.4 *v* 5.4).

Figure 1 shows that beverages contributing to sugary drinks and artificially sweetened beverages were 100% fruit juices (45%), sugary drinks except 100% fruit juices (36%), and artificially sweetened beverages (19%). The Pearson correlation coefficients between sugary drinks and energy intake were 0.23 for overall sugary drinks, 0.17 for sugary drinks except 100% fruit juices, and 0.17 for 100% fruit juices. During follow-up (493 884 person years, median follow-up time 5.1 years, range 0.003-8.8), 2193 first incident cases of cancer were diagnosed and validated, among which were 693 breast cancers (283 premenopausal, 410 postmenopausal), 291 prostate cancers, and 166 colorectal cancers. Mean age at cancer diagnosis was 58.5 ±12.0.

Main associations between sugary drinks, artificially sweetened beverages, and risk of cancer

The proportional hazard assumptions of the Fine and Gray models were met (appendix 5), as well as the assumption of linear dose-response between the intakes of sugary drinks, sugar from sugary drinks, and cancer (appendix 7). Table 2 shows the subdistribution hazard ratios for the associations between sugary drink consumption (continuous and by quarters of consumption) and the risk of cancer. There was a positive association between the consumption of sugary drinks and overall cancer (subdistribution hazard ratio for a 100 mL/d increase 1.18, 95% confidence interval 1.10 to 1.27, P<0.001) and breast cancer (1.22, 1.07 to 1.39, P=0.004) rates. The latter association was more specifically observed for premenopausal (P=0.02) than for postmenopausal (P=0.07) breast cancer. However, the median consumption of sugary drinks was lower in menopausal (88.2 mL/d) compared with premenopausal (43.2 mL/d) women. No association was detected for prostate and colorectal cancers. Appendix 8 shows the models stratified by sex for the association between sugary drinks and colorectal cancer rates. The association between sugary drink consumption and the risk of lung cancer was not significant (subdistribution hazard ratio for a 100 mL/d increase 0.61, 95% confidence interval 0.43 to 1.12, P=0.1, total 101 257, incident cases 88) but statistical power was very limited for this cancer location. Results of the association between sugary drinks and the risk of cancer were similar when stratification was performed according to BMI status or weight gain during follow-up (appendix 9).

An increase in the consumption of 100% fruit juice was positively associated with overall cancer rate (subdistribution hazard ratio for a 100 mL/d increase 1.12, 95% confidence interval 1.03 to 1.23, P=0.007; table 2). No interaction was detected between fruit juice intake and smoking status (P=0.16), nor between sugary drinks overall and smoking status (P=0.13).

Table 2 shows that an increased consumption of other sugary drinks (that is, all except 100% fruit juices) was positively associated with overall cancer rate (subdistribution hazard ratio for a 100 mL/d increase 1.19, 95% confidence interval 1.08 to 1.32, P<0.001) and breast cancer (1.23, 1.03 to 1.48, P=0.02), particularly in premenopausal women (P=0.005).

Artificially sweetened beverages were not associated with the risk of cancer for all cancer sites (P>0.20, table 2).

The association between sugar sweetened soda specifically and cancer rate was borderline non-significant (subdistribution hazard ratio for a 100 mL/d increase 1.03, 95% confidence interval 0.99 to 1.23, P=0.06, total 101 257, incident cases 2193 for overall cancer; 1.10, 0.95 to 1.46, P=0.07, 79 724, 693 for breast cancer, data not tabulated), but the consumption was limited (median consumption=5.8 mL/d).

Appendix 10 shows that an increase of sugar from sugary drinks was positively associated with overall cancer (subdistribution hazard ratio for a 10g/d increase in sugar 1.16, 95% confidence interval 1.09 to 1.24, P<0.001) and breast cancer (1.18, 1.05 to 1.33, P=0.006) rates. Consistently, when the main model was further adjusted for sugar from sugary drinks, the relation between sugary drinks and the risk of overall cancer was not significant (P=0.30; appendix 11). Appendix 10 shows that energy intake from sugary drinks was also associated with cancer rate (subdistribution hazard ratio for an increase of 100 kcal/d (1 kcal=4.18 kJ=0.00418 MJ) from sugary drinks 1.46, 95% confidence interval 1.26 to 1.68, P<0.001 for overall cancer; 1.54, 1.18 to 2.01, P=0.001 for breast cancer).

Sensitivity analyses

Further adjustments for several indicators of the quality of the diet did not substantially modify the findings, nor did any other sensitivity analyses (appendix 11). Results remained stable when applying a bootstrap approach to account for extra variation (subdistribution hazard ratio for a 100 mL/d increase in sugary drink consumption 1.18, 95% confidence interval 1.02 to 1.34 for overall cancer; 1.23, 1.02 to 1.60 for breast cancer). Appendix 12 shows that cause-specific Cox proportional hazard models provided similar results.

Association between the consumption of sugary drinks and visceral adiposity

Among the 15 637 participants for whom bioimpedance data was available, an association between quarters of consumption of sugary drinks and visceral adiposity index was observed (mean 7.43, standard error 0.03 for quarter 4 *v* 7.34, 0.03 for quarter 1; P=0.04). No association was observed with artificially sweetened beverages (P=0.07; appendix 13).

BMJ: first published as 10.1136/bmj.l2408 on 10 July 2019. Downloaded from http://www.bmj.com/ on 15 April 2021 by guest. Protected by copyright.

Table 1 | Baseline characteristics of the study population. NutriNet-Santé cohort, France, 2009-18. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Characteristics	All participants	Sex specific quarters of sugary drink consumption*			
		1	2	3	4
No	101 257	25 314	25 314	25 315	25 314
Mean (SD) age (years)	42.2 (14.4)	52.6 (11.0)	41.8 (14.0)	40.3 (13.8)	34.2 (12.3)
Women	79724 (78.7)	19931 (78.7)	19931 (78.7)	19931 (78.7)	19931 (78.7)
Mean (SD) height (cm)†	166.8 (8.0)	165.8 (7.9)	166.8 (8.0)	167.1 (8.0)	167.8 (8.2)
Mean (SD) body mass index (kg/m^2)†	23.6 (4.4)	24.5 (4.7)	23.6 (4.4)	23.4 (4.3)	23.1 (4.2)
Mean (SD) visceral adiposity index‡	7.1 (4.3)	7.9 (3.9)	6.8 (4.0)	6.7 (4.1)	5.4 (4.0)
Family history of cancer§	34060 (33.6)	11662 (46.1)	8401 (33.2)	7962 (31.5)	6035 (23.8)
Type 2 diabetes	1386 (1.4)	794 (3.1)	267 (1.1)	203 (0.8)	122 (0.5)
Hypertension	7977 (7.9)	3445 (13.6)	1838 (7.3)	1709 (6.8)	985 (3.9)
Major cardiovascular event (myocardial infarction or stroke)	1049 (1.0)	480 (1.9)	227 (0.9)	204 (0.8)	138 (0.5)
Dyslipidemia (triglycerides or cholesterol)	8370 (8.3)	3249 (12.8)	1950 (7.7)	1842 (7.3)	1329 (5.2)
Higher education:					
No	17277 (17.1)	6212 (24.5)	4585 (18.11)	3756 (14.8)	3460 (13.7)
Yes, <2 years	17306 (17.1)	4069 (16.1)	3411 (13.5)	4281 (16.9)	4336 (17.1)
Yes, ≥2 years	60325 (59.6)	13332 (52.7)	15486 (61.2)	15854 (62.6)	16614 (65.6)
Missing	6349 (6.3)	1701 (6.7)	1832 (7.2)	1424 (5.6)	1304 (5.1)
Smoking status:					
Never	50861 (50.3)	11027 (43.6)	12418 (49.0)	13010 (51.4)	14420 (56.9)
Former	32819 (32.4)	10760 (42.5)	8260 (32.6)	7818 (30.9)	5960 (23.5)
Current	17503 (17.3)	3509 (13.9)	4617 (18.2)	4469 (17.6)	4915 (19.4)
Missing	74 (0.1)	18 (0.1)	19 (0.1)	18 (0.1)	19 (0.1)
IPAQ physical activity level:					
High	28158 (27.8)	8231 (32.5)	7173 (28.3)	6698 (26.5)	5853 (23.12)
Moderate	37576 (37.1)	8866 (35)	9870 (39)	9992 (39.5)	10186 (40.2)
Low	21416 (21.1)	4462 (17.6)	5203 (20.6)	5147 (20.3)	5473 (21.6)
Missing	14107 (14.0)	3755 (14.8)	3068 (12.1)	3478 (13.7)	3802 (15.0)
Mean (SD) no of biological children**	1.2 (1.2)	1.8 (1.2)	1.3 (1.2)	1.2 (1.2)	0.8 (1.1)
Menopausal status:**					
Premenopausal	57284 (71.8)	9515 (47.7)	14588 (73.2)	15462 (77.6)	17719 (88.9)
Postmenopausal	22440 (28.1)	10416 (52.3)	5343 (26.8)	4469 (22.4)	2112 (11.1)
Use of hormonal treatment for menopause**	4010 (5.0)	1762 (8.8)	973 (4.9)	842 (4.2)	433 (2.2)
Oral contraception**	22473 (28.2)	2379 (11.9)	5334 (26.8)	6168 (30.9)	8592 (43.1)
Energy intake without alcohol (kcal/d):					
Mean (SD)	1849.9 (452.2)	1816.7 (454.2)	1857.7 (464.7)	1915.2 (454.9)	2026.9 (477)
Median (interquartile range)	1844.5 (1584.5-2161.4)	1756.8 (1510.4-2064.1)	1800.9 (1545.3- 2111.0)	1862.7 (1599.9-2168.3)	1961.4 (1698.7- 2280.8)
Alcohol intake (g/d):					
Mean (SD)	7.7 (11.8)	8.9 (13)	7.6 (11.7)	7.7 (11.5)	6.7 (10.9)
Median (interquartile range)	3.2 (0.0-10.6)	4.1 (0.0-12.5)	3.1 (0.0-10.5)	3.3 (0.0-10.7)	2.5 (0.0-8.9)
Total lipid intake (g/d):					
Mean (SD)	81.6 (25.3)	77.7 (24.8)	80 (25.5)	82.2 (24.6)	86.7 (25.4)
Median (interquartile range)	78.9 (64.6-95.8)	74.9 (61.0-91.6)	77.5 (63.0-94.3)	79.5 (65.3-96.1)	83.8 (69.4-100.3)
Carbohydrate intake (g/d):					
Mean (SD)	198.6 (57.6)	182.6 (56.8)	191.4 (56.6)	200.8 (53.8)	219.5 (56.5)
Median (interquartile range)	192.6 (160.1-230.5)	176.7 (144.3-214.2)	185.3 (154.0-222.4)	194.5 (164.3-231.5)	212.2 (181.3-249.3)
Sodium intake (mg/d):					
Mean (SD)	2719.7 (886.8)	2699.2 (912.9)	2695.7 (893.2)	2717.3 (872.9)	2766.4 (865.8)
Median (interquartile range)	2605.7 (2119.2-3190.4)	2582.0 (2078.1-3189.0)	2586.8 (2088.9-3169.9)	2602.2 (2122.2-3185.8)	2650.6 (2184.6- 3216.5)
Sugary drinks intake (mL/d):					
Mean (SD)	92.9 (68.9)	27.6 (6.8)	57.0 (12.3)	101.4 (15.6)	185.8 (65.8)
Median (interquartile range)	77.6 (39.4-126.9)	27.2 (22.3-32.5)	55.5 (46.8-66.4)	100.8 (88.8-113.3)	166.8 (143.9-205.6)
100% fruit juice intake (mL/d):					
Mean (SD)	55.8 (51.1)	16.2 (5.2)	33.7 (19)	66 (35.2)	107.5 (63.2)
Median (interquartile range)	29.3 (17.6-85.4)	15.3 (13.0-18.0)	25.2 (19.8-46.6)	70.8 (26.3-94.1)	112.0 (58.3-144.3)
Sugary drinks (except 100% fruit juices) intake (mL/d):					
Mean (SD)	45.0 (50.3)	12.8 (5.4)	25.8 (13.4)	43.2 (27.2)	98.3 (70.2)
Median (interquartile range)	24.6 (13.7-58.7)	11.7 (8.9-15.3)	23.0 (16.9-32.3)	37.8 (19.9-63.1)	89.4 (47.1-132.2)
Artificially sweetened beverage intake (mL/d):					
Mean (SD)	24.4 (58.4)	15.3 (46.3)	25.3 (61.5)	24.5 (56.3)	32 (66.5)
Median (interquartile range)	6.9 (4.1-10.9)	4.3 (3.1-6.2)	7.3 (4.2-10.7)	7.7 (4.6-11.2)	9.9 (6.7-12.8)
Sugar intake from sugary drinks intake (g/d):					
Mean (SD)	9.7 (7.3)	3.1 (1.3)	6.1 (2)	10.5 (2.3)	19.1 (7.3)
Median (interquartile range)	8.0 (4.2-13.1)	2.9 (2.3-3.6)	5.7 (4.8-6.9)	10.3 (8.9-11.7)	17.1 (14.5-21.4)

*Sex specific quarters of sugary drinks intake; sex specific cut-offs for quarters were 46.1, 90.3, and 141.7 mL/d in men and 38.1, 74.6, and 123.0 mL/d in women.
†Height and BMI were missing for 647 participants: 160 in quarter 1, 152 in quarter 2, 184 in quarter 3, and 151 in quarter 4.
‡Available for 15 637 participants
§Among first degree relatives.
**Among women.
IPAQ=International Physical Activity Questionnaire; 1 kcal=4.18 kJ=0.00418 MJ

doi: 10.1136/bmj.l2408 | *BMJ* 2019;365:l2408 | the bmj

BMJ: first published as 10.1136/bmj.l2408 on 10 July 2019. Downloaded from http://www.bmj.com/ on 15 April 2021 by guest. Protected by copyright.

Discussion

We found that an increase in sugary drink consumption was positively associated with the risk of overall cancer and breast cancer. When the group of sugary drinks was split into 100% fruit juices and other sugary drinks, the consumption of both beverage types was associated with a higher risk of overall cancer. In contrast, no association was detected between artificially sweetened beverage consumption and the risk of cancer in this study. These results were robust after a wide range of sensitivity analyses.

Comparison with other studies

Except for pancreatic cancer (non-significant, six prospective studies, 2010),[52] no meta-analysis was performed by the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research on the association between sugary drinks and the risk of cancer. A meta-analysis showed no link between the consumption of sweetened,[29] carbonated beverages and the risk of overall cancer and specific locations, unlike our findings. However, this meta-analysis, funded by one of the biggest soda producing companies, did not show the isolated associations in sugary drinks and artificially sweetened beverages, which might have impaired the possibility to detecta potential role of sugar (main driver of the associations in our study). Genkinger and colleagues observed an increased risk of pancreatic cancer associated with sugar sweetened carbonated soft drink consumption in the framework of the Pooling Project (14 cohorts),[24] and Navarrete-Muñoz and colleagues observed no association in the EPIC cohort.[27]

Data are scarce regarding other cancer sites, notably for breast cancer. The two published prospective cohorts were consistent with our findings; Hodge and colleagues observed an increased risk of breast cancer associated with sugary drinks (Melbourne Collaborative Cohort Study, participants aged 40 and over, 946 cases).[22] This association was only observed for postmenopausal breast cancer. In contrast with our results, Makarem and colleagues observed no association with breast cancer (Framingham Offspring cohort), which might result from a lack of statistical power (124 cases).[23]

In line with our results, a recent meta-analysis observed no association for the risk of colorectal cancer,[28] even though statistical power was limited for this cancer in our cohort. Results are contrasted regarding prostate cancer in the literature: in line with our findings, no association was observed for sugar sweetened and artificially sweetened sodas in a meta-analysis combining two prospective studies.[29] Consistently, no association was observed in the Framingham Offspring cohort for sugary drinks,[23] but an increased risk was observed for 100% fruit juices; however, statistical power was also limited in this study (157 cases). Sweetened beverage intake was associated with an increased risk of gallbladder cancer in the Swedish Mammography Cohort and Cohort of Swedish Men.[25] Sugary drinks were associated with increased risk of endometrial cancer in the Swedish Mammography Cohort.[26] The limited number of cases did not allow us to perform site-specific analyses for these cancer locations in our cohort.

Lastly, and in line with our results, two recent prospective studies observed an increased risk of obesity-related cancers and adiposity-related cancers associated with sugary drink consumption.[22 23] Furthermore, associations were observed between fruit juice intake and an increased risk of thyroid carcinomas,[53] and in the EPIC cohort between citrus fruits and juices and increased risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin.[54] Of note, despite their overall healthy and natural image in the general population, and some studies suggesting lower health risks compared with sugar sweetened beverages,[55-58] 100% fruit juices generally contain high levels of simple sugar (median=10.3 g/100 mL in this study, sometimes higher than regular soda),[59] and their glycaemic indexes are higher than that of whole fruits.[60]

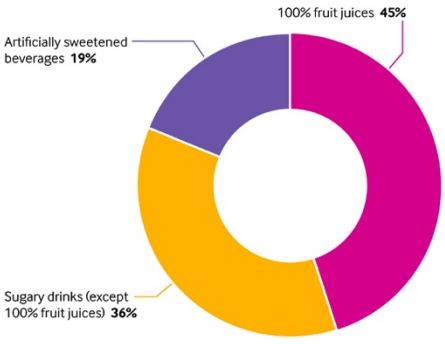


Fig 1 | Contribution of each beverage type to the total of sugary drinks and artificially sweetened beverage consumption

Mechanisms

The association between sugary drinks and the risk of cancer might be partly explained by their effect on overweight and obesity onset,[34 61] since in turn, excess weight is a strong risk factor for mouth, pharynx, larynx, oesophageal (adenocarcinoma), stomach (cardia), pancreatic, gallbladder, liver, colorectal, breast (postmenopause), ovarian, endometrial, prostate (advanced), and kidney cancers.[12] However, in this study, all analyses testing different adjustments or stratifications related to BMI or weight change (no adjustment for BMI, adjustment for BMI at baseline or as a time dependent variable, adjustment for the percentage of weight change during follow-up, stratification by baseline BMI status, or by the percentage of weight change during follow-up) provided similar results. These elements suggest that being overweight and weight gain might not be the only drivers of the association between sugary drinks and the risk of cancer. More specifically, it has been

BMJ: first published as 10.1136/bmj.l2408 on 10 July 2019. Downloaded from http://www.bmj.com/ on 15 April 2021 by guest. Protected by copyright.

Table 2 | Associations between sugary drinks and artificially sweetened beverage consumption and risk of cancer, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-18

	Sex specific quarters*					Continuous†	
Cancer site	1	2	3	4	P value for trend		P value for trend
All cancers							
Sugary drinks:					<0.001		<0.001
Participants	25314	25314	25315	25314		101 257	
Incident cases	743	507	529	414		2193	
sHR (95% CI)	1	1.09 (0.98 to 1.23)	1.18 (1.05 to 1.33)	1.30 (1.17 to 1.52)		1.18 (1.10 to 1.27)	
Sugary drinks except 100% fruit juices:					0.03		<0.001
Participants	25314	25314	25315	25314		101 257	
Incident cases	1047	330	446	370		2193	
sHR (95% CI)	1	0.79 (0.69 to 0.92)	0.98 (0.97 to 1.10)	1.06 (1.02 to 1.21)		1.19 (1.08 to 1.32)	
100% fruit juices:					0.01		0.007
Participants	25313	25315	25315	25314		101 257	
Incident cases	863	232	572	526		2193	
sHR (95% CI)	1	0.96 (0.82 to 1.13)	1.09 (0.97 to 1.21)	1.14 (1.01 to 1.29)		1.12 (1.03 to 1.23)	
Artificially sweetened beverages:					0.70		0.60
Participants	25314	25314	25319	25310		101 257	
Incident cases	1225	539	140	289		2193	
sHR (95% CI)	1	0.94 (0.80 to 1.10)	0.68 (0.53 to 1.18)	1.00 (0.84 to 1.19)		1.02 (0.94 to 1.10)	
Breast cancer							
Sugary drinks:					0.01		0.004
Participants	19931	19931	19931	19931		79724	
Incident cases	229	161	166	137		693	
sHR (95% CI)	1	1.09 (0.88 to 1.33)	1.15 (0.94 to 1.42)	1.37 (1.08 to 1.73)		1.22 (1.07 to 1.39)	
Sugary drinks except 100% fruit juices:					0.30		0.02
Participants	19931	19931	19931	19931		79724	
Incident cases	317	105	148	123		693	
sHR (95% CI)	1	0.77 (0.59 to 0.99)	0.97 (0.79 to 1.19)	1.10 (0.87 to 1.39)		1.23 (1.03 to 1.48)	
100% fruit juices:					0.20		0.10
Participants	19930	19932	19931	19931		79724	
Incident cases	259	86	181	167		693	
sHR (95% CI)	1	0.96 (0.73 to 1.27)	1.08 (0.89 to 1.32)	1.13 (0.91 to 1.39)		1.15 (0.97 to 1.35)	
Artificially sweetened beverages:					0.06		0.60
Participants	19932	19929	19936	19927		79724	
Incident cases	336	205	44	108		693	
sHR (95% CI)	1	1.10 (0.81 to 1.50)	1.41 (0.83 to 2.41)	1.33 (0.98 to 1.75)		0.97 (0.86 to 1.09)	
Premenopausal breast cancer							
Sugary drinks:					0.04		0.02
Participants	9335	14507	15383	17676		56901	
Incident cases	70	57	80	76		283	
sHR (95% CI)	1	0.95 (0.66 to 1.36)	1.21 (0.87 to 1.69)	1.28 (1.09 to 1.83)		1.26 (1.04 to 1.51)	
Sugary drinks except 100% fruit juices:					0.02		0.005
Participants	5468	17907	15808	17718		56901	
Incident cases	69	69	67	78		283	
sHR (95% CI)	1	0.61 (0.41 to 0.99)	0.84 (0.59 to 1.20)	1.68 (1.45 to 1.74)		1.37 (1.10 to 1.70)	
100% fruit juices:					0.90		0.50
Participants	7554	18870	14285	16192		56901	
Incident cases	60	73	74	76		283	
sHR (95% CI)	1	0.95 (0.63 to 1.42)	1.06 (0.73 to 1.54)	0.98 (0.67 to 1.43)		1.10 (0.85 to 1.41)	
Artificially sweetened beverages:					0.50		0.60
Participants	1243	17936	19904	17818		56901	
Incident cases	8	180	43	52		283	
sHR (95% CI)	1	1.11 (0.49 to 2.49)	1.29 (0.50 to 3.31)	1.23 (0.52 to 2.93)		0.95 (0.81 to 1.13)	
Postmenopausal breast cancer							
Sugary drinks:					0.04		0.07
Participants	11664	6126	5275	2717		25782	
Incident cases	159	104	86	61		410	
sHR (95% CI)	1	1.17 (0.91 to 1.50)	1.08 (0.83 to 1.42)	1.44 (1.05 to 1.99)		1.19 (0.98 to 1.44)	
Sugary drinks except 100% fruit juices:					0.90		0.60
Participants	16043	2239	4866	2634		25782	
Incident cases	248	36	81	45		410	
sHR (95% CI)	1	0.95 (0.67 to 1.35)	1.03 (0.79 to 1.34)	0.99 (0.72 to 1.39)		1.08 (0.79 to 1.47)	
100% fruit juices:					0.10		0.10
Participants	13524	1436	6426	4396		25782	
Incident cases	199	13	107	91		410	
sHR (95% CI)	1	0.81 (0.45 to 1.45)	1.07 (0.84 to 1.36)	1.24 (0.95 to 1.61)		1.19 (0.96 to 1.48)	

doi: 10.1136/bmj.l2408 | *BMJ* 2019;365:l2408 | thebmj

BMJ: first published as 10.1136/bmj.l2408 on 10 July 2019. Downloaded from http://www.bmj.com/ on 15 April 2021 by guest. Protected by copyright.

Table 2 | Continued

Cancer site	Sex specific quarters*					Continuous†	
	1	2	3	4	P value for trend		P value for trend
Artificially sweetened beverages:					0.90		0.90
Participants	19686	3601	32	2463		25782	
Incident cases	328	25	1	56		410	
sHR (95% CI)	1	1.34 (0.99 to 2.10)	1.80 (0.96 to 2.95)	1.10 (0.55 to 2.12)		1.01 (0.86 to 1.18)	
Colorectal cancer							
Sugary drinks:					0.50		0.50
Participants	25314	25314	25315	25314		101257	
Incident cases	89	20	39	18		166	
sHR (95% CI)	1	1.07 (0.71 to 1.60)	1.21 (0.80 to 1.84)	1.07 (0.63 to 1.80)		1.10 (0.84 to 1.46)	
Sugary drinks except 100% fruit juices:					0.40		0.70
Participants	25314	25314	25315	25314		101257	
Incident cases	89	20	39	18		166	
sHR (95% CI)	1	0.97 (0.58 to 1.59)	1.37 (0.93 to 2.02)	1.01 (0.59 to 1.71)		1.11 (0.72 to 1.71)	
100% fruit juices:					0.60		0.80
Participants	25313	25315	25315	25314		101257	
Incident cases	80	10	38	38		166	
sHR (95% CI)	1	0.81 (0.40 to 1.62)	0.90 (0.61 to 1.33)	1.19 (0.78 to 1.82)		1.05 (0.75 to 1.46)	
Artificially sweetened beverages:					0.40		0.60
Participants	25314	25314	25319	25310		101257	
Incident cases	119	29	4	14		166	
sHR (95% CI)	1	0.65 (0.37 to 1.14)	0.84 (0.21 to 3.42)	0.80 (0.44 to 1.46)		1.02 (0.94 to 1.10)	
Prostate cancer							
Sugary drinks:					0.09		0.30
Participants	5383	5383	5384	5383		21533	
Incident cases	107	69	69	46		291	
sHR (95% CI)	1	1.17 (0.86 to 1.59)	1.16 (0.85 to 1.59)	1.39 (0.96 to 2.02)		1.10 (0.92 to 1.31)	
Sugary drinks except 100% fruit juices:					0.40		0.10
Participants	5383	5383	5384	5383		21533	
Incident cases	164	34	51	42		291	
sHR (95% CI)	1	0.91 (0.62 to 1.35)	1.00 (0.72 to 1.39)	1.19 (0.83 to 1.72)		1.24 (0.95 to 1.62)	
100% fruit juices:					0.80		0.80
Participants	5383	5383	5384	5383		21533	
Incident cases	135	15	75	66		291	
sHR (95% CI)	1	0.84 (0.46 to 1.52)	0.99 (0.74 to 1.32)	1.04 (0.76 to 1.42)		0.97 (0.79 to 1.2)	
Artificially sweetened beverages:					0.10		0.20
Participants	5382	5385	5383	5383		21533	
Incident cases	216	62	0	13		291	
sHR (95% CI)	1	1.10 (0.81 to 1.50)	1.41 (0.83 to 2.41)	1.33 (1.01 to 1.75)		0.57 (0.24 to 1.34)	

*Sex specific cut-offs for quarters of sugary drinks intake were 38.1, 74.6, and 123.0 mL/d in women and 46.1, 90.3, and 141.7 mL/d in men. Sex specific cut-offs for quarters of 100% fruit juices intake were 19.9, 34.9, and 97.8 mL/d in men and 17.0, 26.2, and 81.9 mL/d in women. Sex specific cut-offs for quarters of sugary drinks except 100% fruit juices intake were 14.0, 27.1, and 65.5 mL/d in men and 13.6, 24.1, and 57.1 mL/d in women. Sex specific cut-offs for quarters of artificially sweetened beverages intake were 2.7, 4.7, and 7.9 mL/d in men and 4.6, 7.7, and 11.6 mL/d in women.

†For sugary drinks (all), sugary drinks except 100% fruit juices, and 100% fruit juices, subdistribution hazard ratios are given for an increase of 100 mL/d. For artificially sweetened beverages, subdistribution hazard ratios are given for an increase in 10 mL/d.

suggested that sugary drinks might promote gains in visceral adiposity independently of body weight; this was the case in the prospective Framingham Third Generation Cohort.[62] Two randomised trials also support the hypothesis that sugary drinks promote visceral fat deposits.[63 64] Visceral adiposity might promote tumorigenesis through alterations in adipokine secretion and cell signalling pathways.[65] In our study, sugary drinks consumption was associated with increased visceral adiposity, suggesting that it might have played a role in the association with cancer, independently of body weight.

Another pathway could relate to the high glycaemic index or glycaemic load of sugary drinks. Glycaemic index is associated with hyperinsulinemia and type 2 diabetes,[66] both potentially involved in breast carcinogenesis.[67] Rapidly absorbed carbohydrates were previously associated with the risk of postmenopausal breast cancer in women who were overweight and women with large waist circumference in the EPIC-France (E3N) cohort.[68] Also, glycaemic load is associated with increased proinflammatory markers, such as C reactive protein,[69] and systemic inflammation is suggested to increase the risk of several cancers, including breast cancer.[70] Furthermore, two meta-analyses of prospective cohort studies suggest that high dietary glycaemic index is associated with a noticeably increased risk of breast cancer.[13 14] Also, glycaemic index is associated with diabetes-related carcinomas (liver, pancreas, endometrium, colorectal, breast, bladder, and reduced risk of prostate cancer).[16 71] Advanced glycation end products present in several sugary drinks were also suggested to impair endothelial function in patients with and without diabetes.[72] In this study, daily intake of sugar from sugary drinks was positively associated with overall cancer and breast cancer. Adjustment for sugar from sugary drinks cancelled the association

BMJ: first published as 10.1136/bmj.l2408 on 10 July 2019. Downloaded from http://www.bmj.com/ on 15 April 2021 by guest. Protected by copyright.

between sugary drinks and cancer. These results suggest that the relation observed between sugary drinks and the risk of cancer was strongly driven by the sugar content. Of note, even sugary drinks with lower sugar content were associated with cancer in this study, probably because they were consumed in higher amounts than sugary drinks with higher sugar content. In contrast, water and unsweetened tea and coffee were not associated with cancer in this study. In many countries, water is the only beverage public health authorities recommend drinking.[73 74]

Although sugar appears as a strong driver of the association, other chemical compounds might also play a role, such as 4-methylimidazole, an additive in drinks that contain caramel colouring (eg, sodas) or pesticides that might be associated with increased risk of cancer and could be present in fruit juice.[19 18 20 75] Regarding 100% fruit juices, one other explanation could be that fruit juice antioxidants might interact with tobacco smoke to potentialise carcinogenesis.[51] However, the absence of an interaction between fruit juice consumption and smoking status does not support this hypothesis.

Null results observed in this study regarding the association between artificially sweetened beverages and the risk of cancer does not support the hypothesis of an adverse effect of artificial sweeteners. However, caution is needed in interpreting this finding because statistical power might have been limited to investigate this association owing to the relatively low level of consumption in this population study (median=6.9 mL/d). Some experimental studies suggest a possible carcinogenic effect for some artificial sweeteners, but this point is debated.[76-78] In order to evaluate accurately these associations in humans, it will be necessary to distinguish the different types of artificial sweeteners (eg, aspartame, sucralose, acesulfam K), and also to take into account all dietary sources for these additives (eg, yogurts, candies) and not only artificially sweetened beverages.

Strengths and limitations of this study

Strengths of our study include its large sample size and its detailed and up to date assessment of consumed beverage types. Some limitations include generalisability of the findings: by definition, recruited participants in volunteer based cohorts are not representative of the general population of the country. Since the participants of the NutriNet-Santé cohort were more often women, with health conscious behaviours and higher socioprofessional and educational levels than the general French population,[79] this might have resulted in a lower cancer incidence compared with national estimates (age and sex standardised incidence rate per 100 000 persons per year: 620 cases in this study *v* 972 cases in France)[8] and a lower exposure to sugary drinks overall, thus a lower contrast between extreme categories. Indeed, although the comparison is not straightforward owing to differences in beverage type definitions, mean intake of sugary drinks and artificially sweetened beverages represented 117.3 mL/d in our study, versus approximately 270.0 mL/dfor non-alcoholic refreshing drinks in the recent French national INCA3 survey.[80] Although overestimation cannot be totally excluded, these points rather tended to underestimate the strength of the associations in this study compared with the real associations in the general French adult population.

Secondly, even if cancer cases where identified by multiple sources, exhaustive identification cannot be guaranteed.

Thirdly, the number of cases was limited for some cancer locations, thus reducing the statistical power, which could have impaired our ability to detect associations, for instance for colorectal carcinomas, and for lung cancer (probably owing to a lower proportion of smokers in the cohort compared with the general population).

Fourthly, lower consumers were older than high consumers of sugary drinks in this study, and as such, they also had a lower educational level, higher alcohol intake, and more cardiometabolic disorders (all expected associations with older age). However, these associations could not explain our aetiological findings since, on the contrary, the potential confounding bias would have acted towards an underestimation of the strength of the associations in our study, compared with the reality. Indeed, lower consumers of sugary drinks were at higher risk of cancer regarding these characteristics, whereas after adjustment, we observed that higher sugary drink consumers had a higher risk of cancer.

Fifthly, measurement bias owing to misreporting cannot be ruled out, especially since exposures, covariates, and outcomes were based on self report measures. Notably, diet is one of the most complex exposures to assess and its evaluation is challenging.[81] This challenge is not specific to our study but rather shared by all major epidemiological studies conducted worldwide in this field.[82 83] The NutriNet-Santé cohort benefits from a detailed dietary assessment measured by repeated and validated (versus biomarkers)[84 85] 24 hour dietary records. In addition, the prospective design of the cohort guaranteed that potential measurement errors in dietary exposure (eg, amounts of sugary drinks consumed) were non-differential regarding the outcome. They could have led to a non-differential classification bias (identically in future cases and other participants), most probably leading to an underestimation of the observed associations, although overestimation cannot be entirely ruled out. In nutritional epidemiology, a compromise has to be found between a high number of records per patient (better accuracy of the data but higher selection bias towards a very compliant population) or conversely, a smaller number of dietary records (lower degree of precision but lower selection bias compared with the general population). There is no perfect answer, thus we tested and presented the different possibilities, which showed consistent results. We also applied the variance reduction method proposed by the US National Cancer Institute to all dietary exposure variables to account for within person and between

doi: 10.1136/bmj.l2408 | *BMJ* 2019;365:l2408 | thebmj

BMJ: first published as 10.1136/bmj.l2408 on 10 July 2019. Downloaded from http://www.bmj.com/ on 15 April 2021 by guest. Protected by copyright.

person variability,[44] which is adapted for occasionally-consumed foods and beverages.

Next, mean age at baseline was 42.2 but participants were followed up to nine years, the cohort included a large range of age (up to 72.7), and mean age at diagnosis was 58.5. Furthermore, the cohort was launched in 2009 and follow-up lasted until early 2018, thus, including participant with up to nine years of follow-up. This allowed us to study midterm associations between sugary drink consumption and cancer. Besides, as is usually the case in nutritional epidemiology, the assumption is made that the measured exposure at baseline (especially since we averaged a two year period of exposure) actually reflects more generally the usual eating habits of the individual during adulthood, including several years before his or her entry into the cohort. Nevertheless, since some carcinogenic processes can take several decades, it will be important in the future to reassess the associations between sugary drinks and cancer in the cohort, to investigate longer-term effects. This will be one of the objective for the next 10 years.

Finally, this is an observational study, thus causality of the observed associations cannot be established and residual confounding cannot be entirely ruled out. For instance, although BMI (used for adjustment in this study) is considered as a good indicator of adiposity,[86] it would have been useful to test adjustment for more precise indicators such as waist circumference or visceral adiposity, but these data were not available for the whole cohort. Moreover, glycaemic index or glycaemic load were not available in this study and should be integrated in future investigations in order to better elucidate the mechanistic pathway involved in the associations between sugary drinks and cancer. However, a wide range of confounding factors were included in the analyses and many sensitivity analyses were performed (testing further adjustments or stratifications, or both). None substantially modified the findings, which remained statistically significant and stable. Besides, mechanistic data support the epidemiological findings observed here, as detailed above. In the future, if these results are replicated in other large cohort prospective studies and if causality is established, it will be interesting to conduct a substitution analysis and simulation studies to model the decrease in cancer incidence associated with the replacement of sugary drink consumption by water, for instance.

Conclusions

In a context where the World Health Organization is questioning the level of evidence of the scientific data supporting the implementation of a tax on sugary drinks, the results of this observational study based on a large prospective cohort suggest that a higher consumption of sugary drinks is associated with the risk of overall cancer and breast cancer. Of note, 100% fruit juices were also associated with the risk of overall cancer in this study. If these results are replicated in further large-scale prospective studies and supported by mechanistic experimental data, and given the large consumption of sugary drinks in Western countries, these beverages would represent a modifiable risk factor for cancer prevention, beyond their well established impact on cardiometabolic health. These data support the relevance of existing nutritional recommendations to limit sugary drink consumption, including 100% fruit juice,[12 87] as well as policy actions, such as taxation and marketing restrictions targeting sugary drinks, which might potentially contribute to the reduction of cancer incidence.[88 89]

We thank all the volunteers of the NutriNet-Santé cohort. We also thank Younes Esseddik (IT manager); Frédéric Coffinieres, Thi Hong Van Duong, Paul Flanzy, Régis Gatibelza, Jagatjit Mohinder, and Maithyly Sivapalan (computer scientists); Cédric Agaesse (dietitian); Julien Allègre, Nathalie Arnault, Laurent Bourhis, Véronique Gourlet, and Fabien Szabo de Edelenyi (data managers or biostatisticians); and Rolland Andrianasolo and Fatoumata Diallo (physicians) for their technical contribution to the NutriNet-Santé study.

Contributors: EC, BS, and MT designed the study. SH, PG, MT, CJ, and EKG conducted the study. EC performed the statistical analysis. MT and BS supervised the statistical analysis. EC drafted the manuscript. BS and MT supervised the writing. All authors contributed to the data interpretation and revised each draft for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript. All authors had full access to the data in the study and can take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. MT is the guarantor. The corresponding author (BS) attests that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted.

Funding: The NutriNet-Santé study was supported by the following public institutions: Ministère de la Santé, Santé Publique France, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM), and Université Paris 13. BS was funded by the French National Cancer Institute (grant number INCa_8085) and the Fondation de France. Researchers were independent from funders. Funders had no role in the study design, the collection, analysis, and interpretation of data, the writing of the report, and the decision to submit the article for publication.

Competing interests: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Ethical approval: The study is conducted according to the Declaration of Helsinki guidelines and was approved by the Institutional Review Board of the French Institute for Health and Medical Research (IRB Inserm n°0000388FWA00005831), the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL n°908450/n°909216/n°1460707), and the Consultation Committee for the Protection of Participants in Biomedical Research (C09-42 on 5 May 2010). Electronic informed consent is obtained from each participant.

Data sharing: No additional data are available.

The guarantor (MT) affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned have been explained.

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

1 GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1345-1422. doi:10.1016/S0140-6736(17)32366-8

2 Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation* 2016;133:187-225. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585

BMJ: first published as 10.1136/bmj.l2408 on 10 July 2019. Downloaded from http://www.bmj.com/ on 15 April 2021 by guest. Protected by copyright.

3 Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2012;346:e7492. doi:10.1136/bmj.e7492
4 Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1084-102. doi:10.3945/ajcn.113.058362
5 Imamura F, O'Connor L, Ye Z, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015;351:h3576. doi:10.1136/bmj.h3576
6 Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food Groups and Risk of Hypertension: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv Nutr* 2017;8:793-803. doi:10.3945/an.117.017178
7 Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D. Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States. *JAMA* 2017;317:912-24. doi:10.1001/jama.2017.0947
8 Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Lim S, Ezzati M, Mozaffarian DGlobal Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). Estimated Global, Regional, and National Disease Burdens Related to Sugar-Sweetened Beverage Consumption in 2010. *Circulation* 2015;132:639-66. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010636
9 Kim Y, Je Y. Prospective association of sugar-sweetened and artificially sweetened beverage intake with risk of hypertension. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:242-53. doi:10.1016/j.acvd.2015.10.005
10 Ruanpeng D, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harindhanavudhi T. Sugar and artificially sweetened beverages linked to obesity: a systematic review and meta-analysis. *QJM* 2017;110:513-20. doi:10.1093/qjmed/hcx068
11 Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014;514:181-6. doi:10.1038/nature13793
12 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective . Continuous Update Project Expert Report 2018. https://www.wcrf.org/sites/default/files/Summary-third-expert-report.pdf
13 Dong J-Y, Qin L-Q. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of breast cancer: meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:287-94. doi:10.1007/s10549-011-1343-3
14 Schlesinger S, Chan DSM, Vingeliene S, et al. Carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and breast cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutr Rev* 2017;75:420-41. doi:10.1093/nutrit/nux010
15 Laguna JC, Alegret M, Roglans N. Simple sugar intake and hepatocellular carcinoma: epidemiological and mechanistic insight. *Nutrients* 2014;6:5933-54. doi:10.3390/nu6125933
16 Choi Y, Giovannucci E, Lee JE. Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. *Br J Nutr* 2012;108:1934-47. doi:10.1017/S0007114512003984
17 Smith TJS, Wolfson JA, Jiao D, et al. Caramel Color in Soft Drinks and Exposure to 4-Methylimidazole: A Quantitative Risk Assessment. 2015 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333292/
18 International Agency for Research on Cancer. 4-Methylimidazole. In IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. vol. 101: Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water, pp. 447-459. 2013 https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol101/mono101-015.pdf
19 Nardin T, Barnaba C, Abballe F, Trenti G, Malacarne M, Larcher R. Fast analysis of quaternary ammonium pesticides in food and beverages using cation-exchange chromatography coupled with isotope-dilution high-resolution mass spectrometry. *J Sep Sci* 2017;40:3928-37. doi:10.1002/jssc.201700579
20 Albero B, Sánchez-Brunete C, Tadeo JL. Determination of organophosphorus pesticides in fruit juices by matrix solid-phase dispersion and gas chromatography. *J Agric Food Chem* 2003;51:6915-21. doi:10.1021/jf030414m
21 European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA J* 2013;11:3496.
22 Hodge AM, Bassett JK, Milne RL, English DR, Giles GG. Consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and risk of obesity-related cancers. *Public Health Nutr* 2018;21:1618-26. doi:10.1017/S1368980017002555
23 Makarem N, Bandera EV, Lin Y, Jacques P, Hayes RB, Parekh N. Consumption of Sugars, Sugary Foods and Sugary Beverages in Relation to Adiposity-Related Cancer Risk in the Framingham Offspring Cohort. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;2018:19. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-17-0218
24 Genkinger JM, Li R, Spiegelman D, et al. Coffee, tea, and sugar-sweetened carbonated soft drink intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:305-18. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0945-T
25 Larsson SC, Giovannucci EL, Wolk A. Sweetened Beverage Consumption and Risk of Biliary Tract and Gallbladder Cancer in a Prospective Study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djw125. doi:10.1093/jnci/djw125
26 Friberg E, Wallin A, Wolk A. Sucrose, high-sugar foods, and risk of endometrial cancer--a population-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1831-7. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0402
27 Navarrete-Muñoz EM, Wark PA, Romaguera D, et al. Sweet-beverage consumption and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2016;104:760-8. doi:10.3945/ajcn.116.130963
28 Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2018;142:1748-58. doi:10.1002/ijc.31198
29 Boyle P, Koechlin A, Autier P. Sweetened carbonated beverage consumption and cancer risk: meta-analysis and review. *Eur J Cancer Prev* 2014;23:481-90. doi:10.1097/CEJ.0000000000000015
30 Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, et al. The Nutrinet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public Health* 2010;10:242. doi:10.1186/1471-2458-10-242
31 Vergnaud A-C, Touvier M, Méjean C, et al. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Santé study. *Int J Public Health* 2011;56:407-17. doi:10.1007/s00038-011-0257-5
32 Lassale C, Péneau S, Touvier M, et al. Validity of Web-Based Self-Reported Weight and Height: Results of the Nutrinet-Santé Study. J Med Internet Res. 2013 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3742400/
33 Touvier M, Méjean C, Kesse-Guyot E, et al. Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. *Eur J Epidemiol* 2010;25:287-96. doi:10.1007/s10654-010-9433-9
34 Touvier M, Kesse-Guyot E, Méjean C, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *Br J Nutr* 2011;105:1055-64. doi:10.1017/S0007114510004617
35 Lassale C, Castetbon K, Laporte F, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr* 2015;113:953-62. doi:10.1017/S0007114515000057
36 Lassale C, Castetbon K, Laporte F, et al. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. *J Acad Nutr Diet* 2016;116:427-38. doi:10.1016/j.jand.2015.09.017
37 Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-95. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
38 Andreeva VA, Galan P, Julia C, Castetbon K, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Assessment of response consistency and respective participant profiles in the Internet-based NutriNet-Santé Cohort. *Am J Epidemiol* 2014;179:910-6. doi:10.1093/aje/kwt431
39 Lassale C, Castetbon K, Laporte F, et al. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. http://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/39786
40 Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1119-30. doi:10.1038/sj.ijo.0801376
41 Pietrobelli A, Rubiano F, St-Onge M-P, Heymsfield SB. New bioimpedance analysis system: improved phenotyping with whole-body analysis. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1479-84. doi:10.1038/sj.ejcn.1601993
42 Rubiano F, Nuñez C, Gallagher D, Heymsfield SB. Comparison of leg-to-leg bioimpedance (BIA) system with dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in an eldery cohort. https://www.tanita.com/en/supporting-research
43 Austin MA, Heymsfield SB, Nieman DC. Body composition measurement in females with leg-to-leg bioelectrical impedance analysis compared to dexa. https://www.tanita.com/en/supporting-research
44 Tooze JA, Midthune D, Dodd KW, Freedman LS, Krebs-Smith SM, Subar AF, et al. A new statistical method for estimating the usual intake of episodically consumed foods with application to their distribution. *J Am Diet Assoc* . 2006;106:1575-87. doi:10.1016/j.jada.2006.07.003.

BMJ: first published as 10.1136/bmj.l2408 on 10 July 2019. Downloaded from http://www.bmj.com/ on 15 April 2021 by guest. Protected by copyright.

45 Sterne JAC, White IR, Carlin JB, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 2009;338:b2393. doi:10.1136/bmj.b2393
46 Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509. doi:10.1080/01621459.1999.10474144.
47 Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation* 2016;133:601-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719
48 Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med* 2017;36:4391-400. doi:10.1002/sim.7501
49 Kohl M, Plischke M, Leffondré K, Heinze G. PSHREG: a SAS macro for proportional and nonproportional subdistribution hazards regression. *Comput Methods Programs Biomed* 2015;118:218-33. doi:10.1016/j.cmpb.2014.11.009
50 Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 2010;29:1037-57. doi:10.1002/sim.3841
51 Touvier M, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C. 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. doi:10.1093/jnci/dji276
52 Norat T, Chan D, Lau R, Aune D, Vieira R. *WCRF/AICR systematic literature review continuous Update Project Report. The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Pancreatic Cancer.* Imp Coll Lond, 2010.
53 Zamora-Ros R, Béraud V, Franceschi S, et al. Consumption of fruits, vegetables and fruit juices and differentiated thyroid carcinoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int J Cancer* 2018;142:449-59. doi:10.1002/ijc.30880
54 Wu S, Cho E, Feskanich D, et al. Citrus consumption and risk of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Carcinogenesis* 2015;36:1162-8. doi:10.1093/carcin/bgv109
55 Munsell CR, Harris JL, Sarda V, Schwartz MB. Parents' beliefs about the healthfulness of sugary drink options: opportunities to address misperceptions. *Public Health Nutr* 2016;19:46-54. doi:10.1017/S1368980015000397
56 Auerbach BJ, Dibey S, Vallila-Buchman P, Kratz M, Krieger J. Review of 100% Fruit Juice and Chronic Health Conditions: Implications for Sugar-Sweetened Beverage Policy. *Adv Nutr* 2018;9:78-85. doi:10.1093/advances/nmx006
57 Bellisle F, Hébel P, Fourniret A, Sauvage E. Consumption of 100% Pure Fruit Juice and Dietary Quality in French Adults: Analysis of a Nationally Representative Survey in the Context of the WHO Recommended Limitation of Free Sugars. *Nutrients* 2018;10:E459. doi:10.3390/nu10040459
58 Henning SM, Yang J, Shao P, et al. Health benefit of vegetable/fruit juice-based diet: Role of microbiome. *Sci Rep* 2017;7:2167. doi:10.1038/s41598-017-02200-6
59 Walker RW, Dumke KA, Goran MI. Fructose content in popular beverages made with and without high-fructose corn syrup. *Nutrition* 2014;30:928-35. doi:10.1016/j.nut.2014.04.003
60 Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care* 2008;31:2281-3. doi:10.2337/dc08-1239
61 DiMeglio DP, Mattes RD. Liquid versus solid carbohydrate: effects on food intake and body weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:794-800. doi:10.1038/sj.ijo.0801229
62 Ma J, McKeown NM, Hwang S-J, Hoffmann U, Jacques PF, Fox CS. Sugar-Sweetened Beverage Consumption Is Associated With Change of Visceral Adipose Tissue Over 6 Years of Follow-Up. *Circulation* 2016;133:370-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018704
63 Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:283-9. doi:10.3945/ajcn.111.022533
64 Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322-34. doi:10.1172/JCI37385
65 Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, Reynolds JV. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proc Nutr Soc* 2012;71:181-9. doi:10.1017/S002966511100320X
66 Augustin LSA, Kendall CWC, Jenkins DJA, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:795-815. doi:10.1016/j.numecd.2015.05.005
67 Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:856-62. doi:10.1002/ijc.22717
68 Lajous M, Boutron-Ruault M-C, Fabre A, Clavel-Chapelon F, Romieu I. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1384-91. doi:10.1093/ajcn/87.5.1384
69 Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:492-8. doi:10.1093/ajcn/75.3.492
70 Wang J, Lee I-M, Tworoger SS, et al. Plasma C-reactive protein and risk of breast cancer in two prospective studies and a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1199-206. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0187
71 Fedirko V, Lukanova A, Bamia C, et al. Glycemic index, glycemic load, dietary carbohydrate, and dietary fiber intake and risk of liver and biliary tract cancers in Western Europeans. *Ann Oncol* 2013;24:543-53. doi:10.1093/annonc/mds434
72 Uribarri J, Stirban A, Sander D, et al. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2007;30:2579-82. doi:10.2337/dc07-0320
73 HCSP. For a public health nutrition policy in France. PNNS 2017-2021. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017. https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=657
74 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Recommendations and public health and policy implications. https://www.wcrf.org/dietandcancer
75 Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol* 2017;91:549-99. doi:10.1007/s00204-016-1849-x
76 Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti DD, Lauriola M. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ Health Perspect* 2007;115:1293-7. doi:10.1289/ehp.10271
77 M S, M P, e T, et al. Sucralose administered in feed, beginning prenatally through lifespan, induces hematopoietic neoplasias in male swiss mice. *Int J Occup Environ Health* 2016;22:7-17. doi:10.1080/10773525.2015.1106075
78 Toews I, Lohner S, Küllenberg de Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2019;364:k4718. doi:10.1136/bmj.k4718
79 Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, et al. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. *J Epidemiol Community Health* 2015;69:893-8. doi:10.1136/jech-2014-205263
80 ANSES. Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3 (INCA 3). 2017. https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0234Ra.pdf
81 Willett W. *Nutritional Epidemiology. Vol. 2nd.* Oxford University Press, 1998. doi:10.1093/acprof:oso/9780195122978.001.0001
82 Hu FB, Satija A, Rimm EB, et al. Diet Assessment Methods in the Nurses' Health Studies and Contribution to Evidence-Based Nutritional Policies and Guidelines. *Am J Public Health* 2016;106:1567-72. doi:10.2105/AJPH.2016.303348
83 Ahluwalia N, Dwyer J, Terry A, Moshfegh A, Johnson C. Update on NHANES Dietary Data: Focus on Collection, Release, Analytical Considerations, and Uses to Inform Public Policy. *Adv Nutr* 2016;7:121-34. doi:10.3945/an.115.009258
84 Lassale C, Castetbon K, Laporte F, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr* 2015;113:953-62. doi:10.1017/S0007114515000057
85 Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, et al, Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. *J AcadNutrDiet* . 2016;116:427-38. doi:10.1016/j.jand.2015.09.017
86 Barreira TV, Harrington DM, Staiano AE, Heymsfield SB, Katzmarzyk PT. Body adiposity index, body mass index, and body fat in white and black adults. *JAMA* 2011;306:828-30. doi:10.1001/jama.2011.1189
87 HCSP. Pour une Politique nutritionnelle de santé publique en France. PNNS 2017-2021. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017. https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=632
88 World Cancer Research Fund International. Building momentum: lessons on implementing a robust sugar sweetened beverage tax. https://www.wcrf.org/sites/default/files/PPA-Building-Momentum-Report.pdf
89 Colchero MA, Popkin BM, Rivera JA, Ng SW. Beverage purchases from stores in Mexico under the excise tax on sugar sweetened beverages: observational study. *BMJ* 2016;352:h6704. doi:10.1136/bmj.h6704

Supplementary materials: Appendix 1 to 13

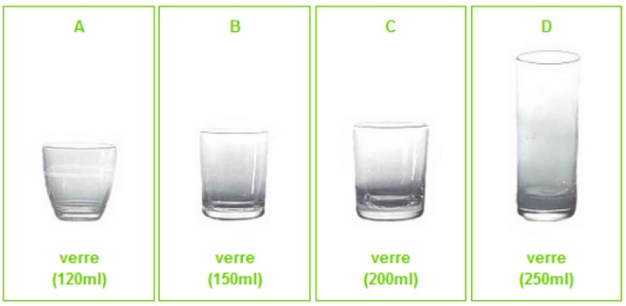
No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

BMJ: first published as 10.1136/bmj.l2408 on 10 July 2019. Downloaded from http://www.bmj.com/ on 15 April 2021 by guest. Protected by copyright.

Appendix 1a: Details on dietary recording and on quantification of consumption level of sugary drinks and other food/beverage items.

The dietary records used in NutriNet-Santé rely on a meal-based approach, recording all foods and beverages consumed (nature and quantity) at each eating episode: breakfast, lunch, dinner and all other eating occasions. First, the participant fills in the names of all food items eaten, with 3 possibilities: 1) a food browser in which foods are grouped by category into a classification tree in which the participant browses each branch until reaching the consumed food item; 2) a search engine that accepts spelling errors; and 3) manual typing (in case the food or the brand has not been found by the first two methods). Supervision is integrated in order to avoid omissions: the software proposes a list of other items usually associated with each item entered (e.g. sugar in coffee, water during meal). Quantification of consumption level of sugary drinks and other food/beverage items is performed as follows: first, the participant estimated portion sizes for each beverage previously listed using photographs directly included in the interface. These photographs, extracted from a validated picture booklet (1), represent more than 250 foods (corresponding to 1,000 generic foods) proposed in three different portion sizes (examples of these photographs are presented in part b of this Appendix). Along with the two intermediate and two extreme quantities, there are seven choices of amounts. Instead of using the photographs, the participant could directly enter the volume consumed, if known. Upon completion, the participant declared whether the reported items were fairly representative of his/her usual diet or strongly differed due to specific events (illness, a social event, etc.). Mean daily alcohol, micronutrient, macronutrient, and energy intake was calculated by using the NutriNet-Santé food and beverage composition database, which contains more than 3300 different items (2). The NutriNet-Santé web-based, self-administered 24 hour dietary records have been tested and validated against an interview by a trained dietitian and against blood and urinary biomarkers (3–6). When compared to 24h recalls carried out by a trained dietician, intraclass correlation coefficients (ICC) were 0.84 (95% CI: 0.75, 0.90) in men and 0.61 (95% CI: 0.46, 0.73) in women for sugary drinks, and 0.87 (95% CI: 0.79, 0.92) in men and 0.85 (95% CI: 0.78, 0.90) in women for carbohydrates (7).

Appendix 1b: Example of photographs included in the NutriNet-Santé web interface for the estimation of sugary drink portion sizes

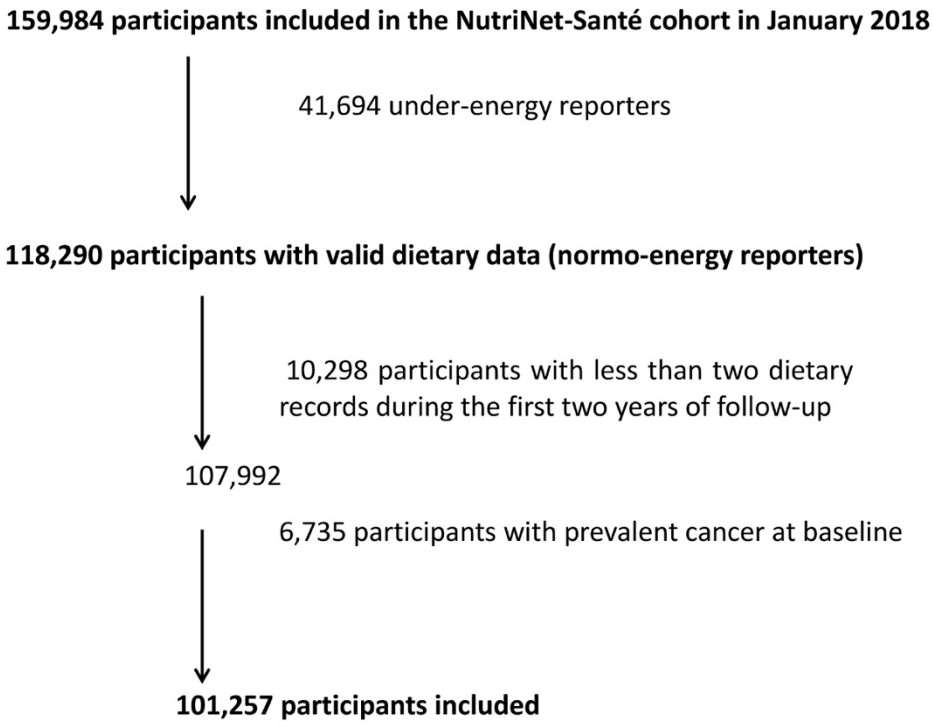


2

Appendix 2: Procedure for identification of energy under-reporting in the NutriNet-Santé cohort

Energy underreporting was identified using Black's method (8,9) based on the original method developed by Goldberg et al (10), relying on the hypothesis that energy expenditure and intake, when weight is stable, are equal. Black's equations are based on an estimate of the person's basal metabolic rate (BMR) calculated via Schofield's equations (11) and taking into account sex, age, height and weight, as well as physical activity level (PAL), number of 24h records, intra-individual variabilities of reported energy intake and BMR, and intra/inter-variabilities of PAL. In the present study, intra-individual coefficients of variations for BMR and PAL were fixed using the values proposed by Black et al., i.e. 8.5 % and 15%, respectively. For identifying under-reporters, the 1.55 value of PAL was used. It corresponds to the WHO value for "light" activity, which is the probable minimum energy requirement for a normally active but sedentary individual (not sick, disabled or frail elderly). A higher value might have exaggerated the extent of under-reporting. Some under-reporting individuals were not excluded if their reported energy intake, initially estimated abnormally low, was found to be likely in case of recent weight variation or reported practice of weight-loss restrictive diet or proactive statement of the participant that he/she ate less than usual on the day of the dietary record. In the cohort, 20.0 % of the subjects were considered as under-reporters and were excluded from the study.

Appendix 3: Flowchart

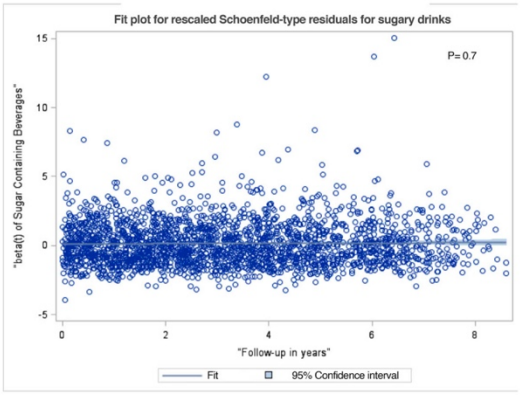


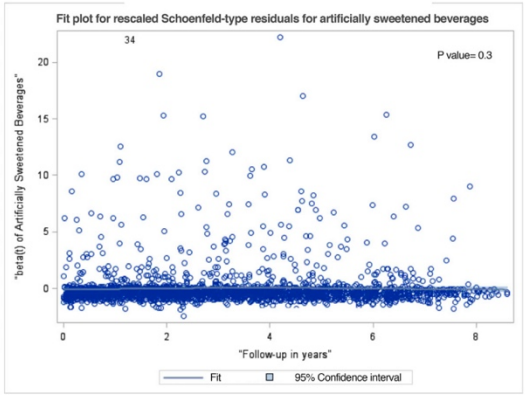
Appendix 4: Comparison between included and excluded participants, NutriNet-Santé cohort, (2009-2018) France

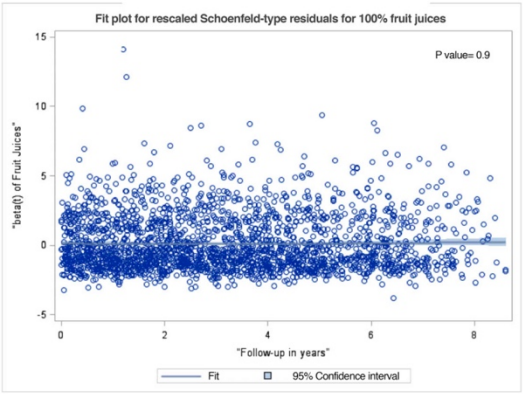
Characteristics	Study sample (included) (N=101,257)	Excluded (N=58,727)
Age in years (mean (SD))	42.2 (14.4)	42.7 (15.0)
Women	79724 (78.7)	44641 (76.1)
Height in cm (Mean (SD))	166.8 (8.0)	167.3 (8.4)
Body mass index in kg/m² (Mean (SD))	23.6 (4.4)	24.9 (5.4)
Family history of cancer§	34060 (33.6)	22863 (38.9)
Higher education:		
No	17277 (17.1)	15303 (26.0)
Yes, <2 years	17306 (17.1)	11762 (20.0)
Yes, ≥2 years	60325 (59.6)	30900 (52.6)
Missing	6349 (6.3)	762 (1.3)
Smoking status:		
Never	50861 (50.3)	26300 (44.8)
Former	32819 (32.4)	18637 (31.7)
Current	17503 (17.3)	13517 (23.0)
Missing	74 (0.1)	273 (0.5)
IPAQ physical activity level:		
High	28158 (27.8)	16323 (27.8)
Moderate	37576 (37.1)	18566 (31.6)
Low	21416 (21.1)	12096 (20.6)
Missing	14107 (14.0)	11742 (19.9)

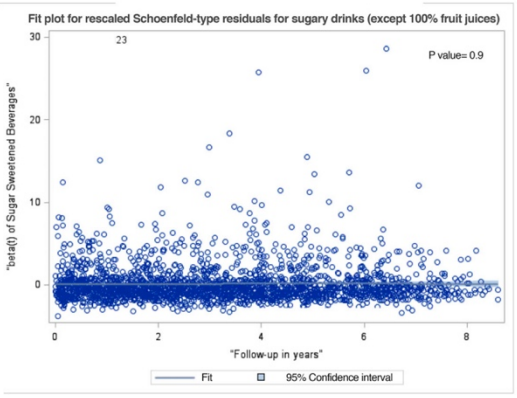
§Among first degree relatives.

Appendix 5: Proportional hazard assumption testing using rescaled Schoenfeld-type residuals





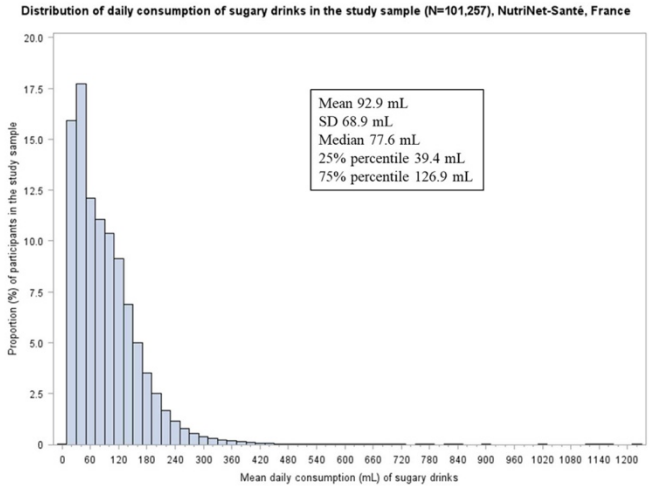


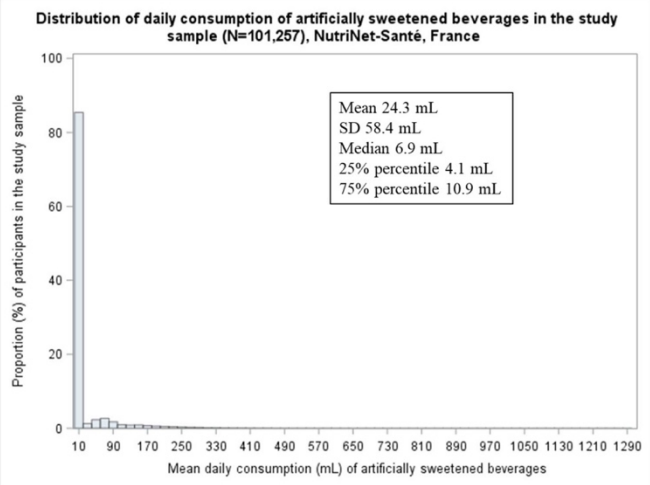


Rescaled Schoenfeld-type residuals were computed along with the SAS® macro %PSHREG as described by Kohl et al (12). P-values were obtained by testing Pearson correlations between residuals and log (follow-up duration).

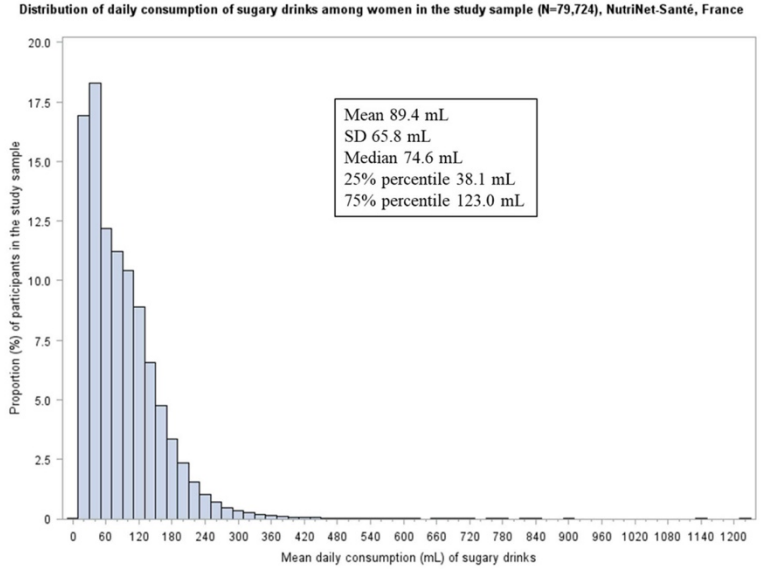
Appendix 6: Distribution of daily consumption of sugary drinks and artificially sweetened beverages in the study sample (n=101,257), NutriNet-Santé, France, 2009-2018.

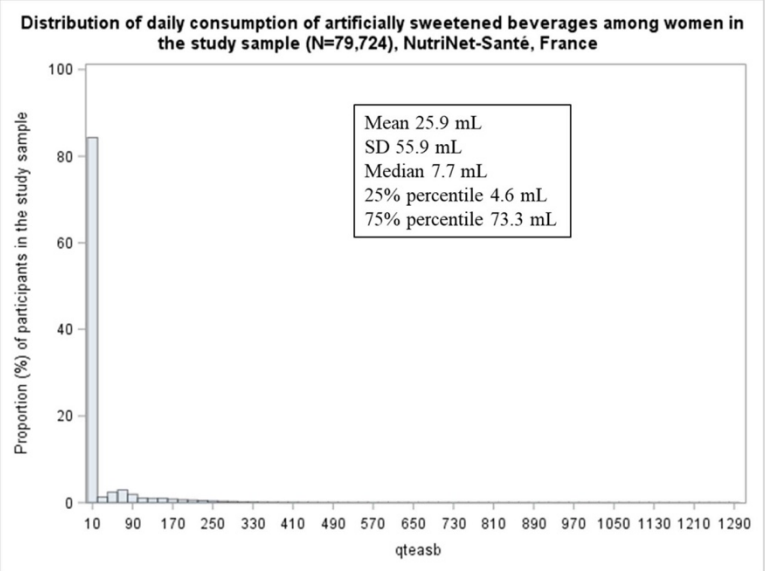
6-a. Overall population



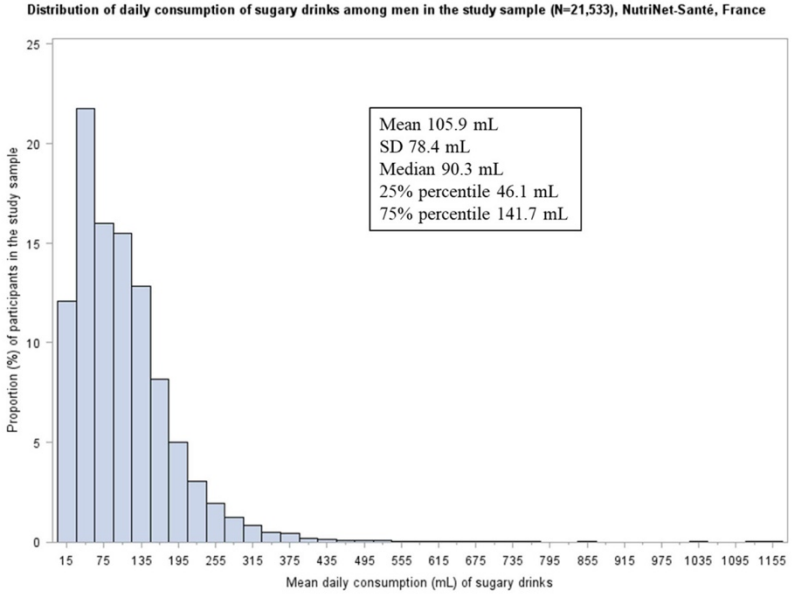


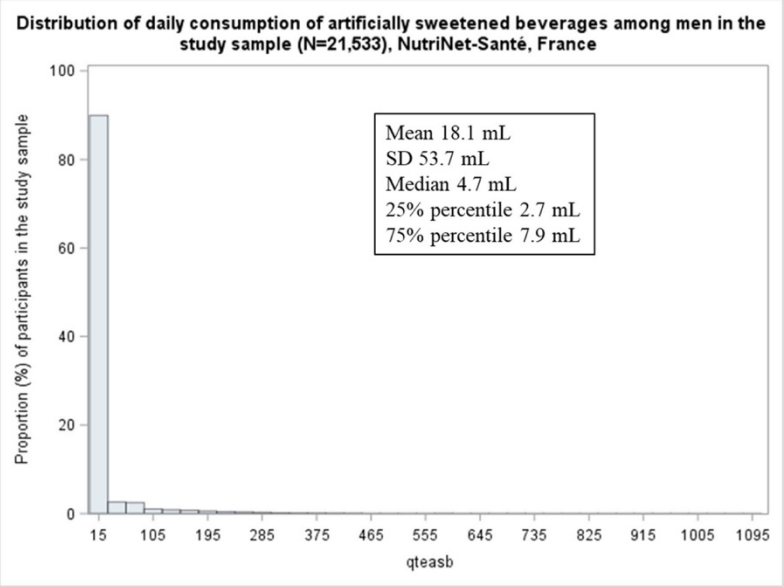
6-b. Among women





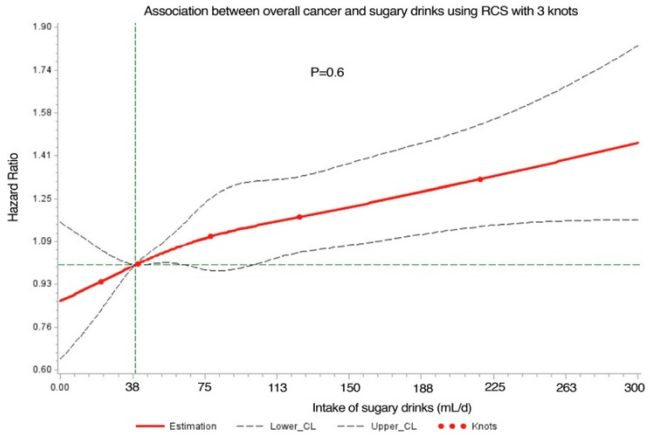
6-c. Among men



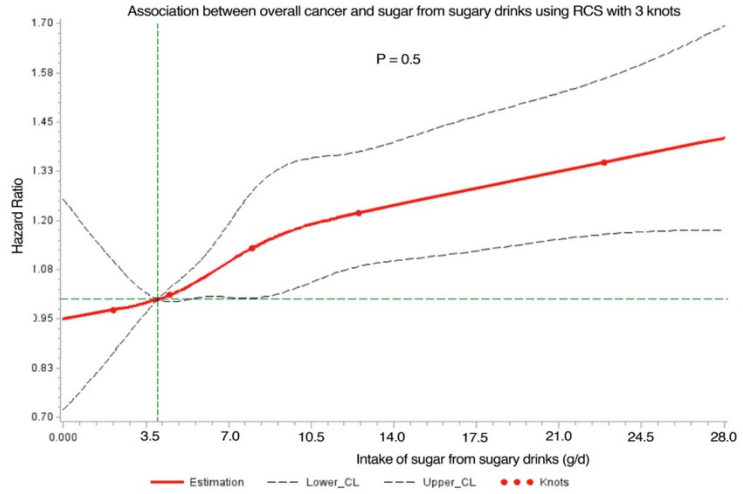


9

Appendix 7a: Dose response plot for the association between sugary drink intake and cancer rate, using restricted cubic spline (RCS) SAS Macro® developed by Desquilbet and Mariotti (13)



Appendix 7b: Dose response plot for the association between sugar from sugary drink intake and cancer rate, using restricted cubic spline (RCS), SAS Macro® developed by Desquilbet and Mariotti (13)



Appendix 8: Associations between sugary drinks and artificially sweetened beverage intakes and colorectal cancer risk, from multivariable Fine and Gray hazard model*, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2018. Stratification by sex (N=101,257).

	N participants, N incident cases	Sugary drinks† sHR (95% CI)	*P*-trend	Sugary drinks (except 100% fruit juices)† sHR (95% CI)	*P*-trend	100% fruit juices† sHR (95% CI)	*P*-trend	Artificially sweetened beverages‡ sHR (95% CI)	*P*-trend
Colorectal cancer									
Men	21533, 63	1.09 (0.69 to 1.72)	0.7	1.30 (0.83 to 2.05)	0.2	0.85 (0.51 to 1.40)	0.5	1.27 (0.92 to 1.75)	0.1
Women	79724, 103	1.08 (0.77 to 1.53)	0.6	1.11 (0.72 to 1.71)	0.6	1.05 (0.76 to 1.46)	0.8	0.90 (0.56 to 1.45)	0.7

sHR=subdistribution hazard ratio, CI=Confidence interval.

*Multivariable Fine and Gray hazard models adjusted for age (timescale), height, body mass index, baseline type 2 diabetes, arterial hypertension, major cardiovascular event (myocardial infarction or stroke), dyslipidemia (triglycerides and/or cholesterol), energy intake (without alcohol), sugar intake from other dietary sources (all except sugary drinks), sodium intake, lipids intake, fruits and vegetables intake, alcohol intake, number of 24 hour dietary records, smoking status, educational level, physical activity, and family history of cancers.

†For sugary drinks (all), sugary drinks except 100% fruit juices and 100% fruit juices, subdistribution hazard ratio are given for an increase of 100 mL/d.

‡ For artificially sweetened beverages, subdistribution hazard ratios are given for an increase in 10 mL/d.

Appendix 9: Associations between sugary drinks and artificially sweetened beverage intakes and cancer risk, from multivariable Fine and Gray hazard model*, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2018. Stratification by baseline BMI status (N=101,257) and by % of weight change (N=76,154).

		Sugary drinks†			Artificially sweetened beverages‡		
	N participants, N incident cases	sHR (95% CI)	*P*-trend	P-value for heterogeneity across the strata	sHR (95% CI)	*P*-trend	P-value for heterogeneity across the strata
Stratification by baseline BMI status							
All cancers							
Participants with BMI<25 kg/m²	72252, 1315	1.14 (1.04 to 1.25)	0.004	0.2	1.02 (0.91 to 1.14)	0.7	0.5
Participants with BMI>=25 kg/m²	29005, 878	1.24 (1.11 to 1.39)	0.0002		1.02 (0.91 to 1.13)	0.8	
Breast cancer							
Participants with BMI<25 kg/m²	59226, 471	1.19 (1.00 to 1.41)	0.04	0.07	0.95 (0.80 to 1.14)	0.6	0.9
Participants with BMI>=25 kg/m²	20498, 222	1.29 (1.03 to 1.61)	0.03		0.99 (0.84 to 1.16)	0.9	
Colorectal cancer							
Participants with BMI<25 kg/m²	72252, 98	1.22 (0.89 to 1.67)	0.2	0.5	0.96 (0.56 to 1.64)	0.9	0.4
Participants with BMI>=25 kg/m²	29005, 68	0.93 (0.59 to 1.46)	0.8		1.10 (0.76 to 1.58)	0.6	
Prostate cancer							
Participants with BMI<25 kg/m²	13026, 134	1.06 (0.81 to 1.4)	0.7	0.06	0.61 (0.29 to 1.29)	0.2	0.4
Participants with BMI>=25 kg/m²	8507, 157	1.12 (0.88 to 1.42)	0.3		0.52 (0.12 to 2.23)	0.4	

Stratification by % of weight change							
All cancers							
Participants with weight change <=5%	60050, 1034	1.26 (1.15 to 1.38)	<.0001	0.1	1.12 (0.99 to 1.22)	0.1	0.05
Participants with weight change >5%	16104, 120	1.30 (1.02 to 1.66)	0.03		1.03 (0.81 to 1.31)	0.8	
Breast cancer							
Participants with weight change <=5%	46236, 315	1.23 (1.01 to 1.49)	0.04	0.05	1.10 (0.97 to 1.25)	0.1	0.2
Participants with weight change >5%	13505, 39	1.85 (1.36 to 2.52)	<.0001		1.04 (0.73 to 1.46)	0.8	
Colorectal cancer							
Participants with weight change <=5%	60050, 79	1.15 (0.76 to 1.75)	0.5	0.4	1.18 (0.87 to 1.60)	0.3	0.7
Participants with weight change >5%	16104, 11	0.92 (0.4 to 2.08)	0.8		0.99 (0.35 to 2.81)	1	
Prostate cancer							
Participants with weight change <=5%	13814, 152	1.22 (0.99 to 1.51)	0.06	0.2	0.80 (0.33 to 1.95)	0.6	0.3
Participants with weight change >5%	2599, 11	0.73 (0.27 to 1.93)	0.5		0.50 (0.45 to 1.13)	0.2	

No=number, sHR=subdistribution hazard ratio, CI=confidence interval.
*Multivariable Fine and Gray hazard models adjusted for age (timescale), sex (in models for overall and colorectal cancer only), height, body mass index, baseline type 2 diabetes, arterial hypertension, major cardiovascular event (myocardial infarction or stroke), dyslipidemia (triglycerides and/or cholesterol), energy intake (without alcohol), sugar intake from other dietary sources (all except sugary drinks), sodium intake, lipids intake, fruits and vegetables intake, alcohol intake, number of 24 hour dietary records, smoking status, educational level, physical activity, and family history of cancers; breast cancer models were additionally adjusted for menopausal status, hormonal treatment for menopause use at baseline and during follow-up, oral contraception use at baseline and during follow-up, and number of children
†For sugary drinks, subdistribution hazard ratios are given for an increase of 100 mL/d.
‡ For artificially sweetened beverages, subdistribution hazard ratios are given for an increase in 10 mL/d.

Appendix 10: Associations between energy from sugary drinks, sugar from sugary drinks, and cancer risk, from multivariable Fine and Gray hazard model*, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2018. (N=101,257).

	N participants, N incident cases	Energy from sugary drinks†		Energy from sugary drinks (except 100% fruit juices)†		Energy from 100% fruit juices†		Sugar from sugary drinks‡		Sugar from sugary drinks (except 100% fruit juices) ‡		Sugar from 100% fruit juices‡	
		sHR (95% CI)	*P*-trend	sHR (95% CI)	*P*-trend	sHR (95% CI)	*P*-trend	sHR (95% CI)	*P*-trend	sHR (95% CI)	*P*-trend	sHR (95% CI)	*P*-trend
Overall cancer	101257, 2193	1.46 (1.26 to 1.68)	<.0001	1.50 (1.24 to 1.80)	<.0001	1.27 (1.06 to 1.53)	0.009	1.16 (1.09 to 1.24)	<.0001	1.17 (1.07 to 1.28)	0.0005	1.12 (1.03 to 1.21)	0.01
Breast cancer	79724, 693	1.54 (1.18 to 2.01)	0.001	1.60 (1.15 to 2.21)	0.005	1.33 (0.94 to 1.88)	0.1	1.18 (1.05 to 1.33)	0.006	1.19 (1.02 to 1.38)	0.02	1.13 (0.97 to 1.33)	0.1
Colorectal cancer	101257, 166	1.17 (0.7 to 1.97)	0.5	1.11 (0.53 to 2.33)	0.8	1.09 (0.53 to 2.25)	0.8	1.07 (0.82 to 1.39)	0.6	1.02 (0.68 to 1.54)	0.9	1.05 (0.76 to 1.47)	0.8
Prostate cancer	21533, 291	1.23 (0.82 to 1.85)	0.3	1.55 (0.87 to 2.75)	0.1	0.96 (0.62 to 1.51)	0.9	1.07 (0.91 to 1.26)	0.4	1.15 (0.93 to 1.43)	0.2	0.98 (0.80 to 1.21)	0.9

sHR=subdistribution hazard ratio, CI=Confidence interval.

*Multivariable Fine and Gray hazard models adjusted for age (timescale), sex (in models for overall and colorectal cancer only), height, body mass index, baseline type 2 diabetes, arterial hypertension, major cardiovascular event (myocardial infarction or stroke), dyslipidemia (triglycerides and/or cholesterol), energy intake (without alcohol), sugar intake from other dietary sources (all except sugary drinks), sodium intake, lipids intake, fruits and vegetables intake, alcohol intake, number of 24 hour dietary records, smoking status, educational level, physical activity, and family history of cancers; breast cancer models were additionally adjusted for menopausal status, hormonal treatment for menopause use at baseline and during follow-up, oral contraception use at baseline and during follow-up, and number of children.
†For energy from sugary drinks (all), sugary drinks except 100% fruit juices and 100% fruit juices, subdistribution hazard ratio are given for an increase of 100 kcal/d from these beverages.
‡For sugar from sugary drinks (all), sugary drinks except 100% fruit juices and 100% fruit juices, subdistribution hazard ratio are given for an increase of 10g/d of sugar from these beverages.

Appendix 11: Sensitivity analyses

Methods

This appendix presents the sensitivity analyses. In order to test for the potential influence of the nutritional quality of the diet on these associations, models were successively adjusted for: dietary fiber intake, water intake, coffee and tea consumption, intakes of saturated, mono- and poly-unsaturated fats, for the proportion of ultra-processed food intake in the diet, as defined by the NOVA classification (14), as well as for intakes of red meat, processed meat and dairy products. Further adjustments were also tested for the number of cigarettes smoked in pack years (continuous), the season of inclusion in the cohort (spring/summer/autumn/winter), and the % of weight gain during follow-up. An adjustment for BMI as a time-dependent variable during follow-up was tested as well. A sensitivity analysis was also tested by removing BMI at baseline from the main model. A model with mutual adjustment for the different types of sugary drinks was also tested. Further sensitivity analyses were performed by excluding sport drinks and energy drinks from sugary drinks, excluding cancer cases diagnosed during the first two years and the first five years of each participant's follow-up (to test for reverse causality bias), and restricting the population to participants with at least five 24 hour dietary records during the first two years of follow-up. Sensitivity analyses with sugary drinks split into two categories according to their sugar content (≤median of sugar content in sugary drinks=10.7g/100mL, i.e. lightly sweetened drinks such as flavored sweet water versus >median, e.g. regular sodas, nectars) were also performed. Exclusion of participants with very high intakes of sugary drinks (>95% percentile) was also tested. Furthermore, in order to account for intra-individual variation in dietary intakes, a sensitivity analysis focusing on the participants for whom sugary drink consumption varied by less than │150 mL/d│ (corresponding to a mini-can) between the beginning and the end of their follow-up was performed. The associations between sugary drink consumption and overall cancer except breast cancer (considering breast cancer as competitive risk), were also explored.

Results

Further adjustments for several indicators of the quality of the diet (dietary fiber intake, water intake, intakes of saturated, mono- and poly-unsaturated fats, consumptions of red meat, processed meat, and dairy products, coffee and tea consumption, % of ultra-processed foods in the diet), or for season of inclusion in the cohort, number of smoked cigarettes in pack years, % of weight gain during follow up or BMI as a time-dependent variable did not modify the results, nor did the un-adjustment for BMI at baseline, the exclusion of sport drinks and energy drinks from the group of sugary drinks, and the restriction of the population study to the participants with at least five 24h dietary records during the first two years of follow-up. Similarly, a mutual adjustment for the different types of sugary drinks and artificially sweetened beverages in the same model did not substantially modify the findings. The associations remained significant after the exclusion of cancer cases diagnosed during the first two years of follow-up, and even when we excluded cancer cases

diagnosed during the first 5 years of follow-up (**s**HR$_{\text{for an increase of 100 mL/d of sugary drinks}}$= 1.34, 95% CI 1.20 to 1.51, P<.0001, N total=101257, N incident cases=986 for overall cancer, and **s**HR= 1.47, 95% CI 1.18 to 1.85, P=0.0007, N total=79724, N incident cases=216 for breast cancer).

Sugary drinks with lower and with higher sugar content (≤/>median=10.7g/100ml) were both associated with an increased incidence of cancer (**s**HR$_{\text{for a 100mL increase of consumption}}$ = 1.15 (95% IC: 1.07 to 1.24, P=0.0001) and 1.21 (95% IC: 1.04 to 1.41, P=0.01), respectively). Of note, although they contained less sugar, the lightly sweetened drinks were consumed in higher amounts than the drinks with higher sugar content (median 71.5 versus 47.7 ml/d). Water (p=0.8) and unsweetened tea (p=0.9) and coffee (p=0.4) were not associated with cancer in this study.

The associations remained also significant after the restriction of the sample to participants for whom sugary drink consumption varied by less than │150 mL/d│ between the beginning and the end of their follow-up. Finally, we checked that the observed association was not entirely driven by breast cancer (the most frequent cancer location in this cohort): the association between sugary drinks and overall cancer except breast cancer remained significant (**s**HR$_{\text{for a 100mL increase of sugary drinks consumption}}$=1.17 (95% IC: 1.08 to 1.27, P=0.0001) and the association was also observed when restricting the study population to men (**s**HR$_{\text{for a 100mL increase of sugary drinks consumption}}$=1.18 (95% IC: 1.04 to 1.34, P=0.009).

Associations between the consumption of sugary drinks (all, except 100% fruit juices, 100% fruit juices) and artificially sweetened beverages and cancer risk, from multivariable Fine and Gray hazard models*, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2018 (N=101,257): results of sensitivity analyses

	Model number	N participants, N incident cases	Sugary drinks (all)†		Sugary drinks (except 100% fruit juices)†		100% fruit juices†		Artificially sweetened beverages†	
			sHR (95% CI)	P-trend	sHR (95% CI)	P-trend	sHR** (95% CI)	P-trend	sHR (95% CI)	P-trend
All cancers	Main	101257, 2193	1.18 (1.10 to 1.27)	<.0001	1.19 (1.08 to 1.32)	0.0004	1.12 (1.03 to 1.23)	0.007	1.02 (0.94 to 1.10)	0.6
	1	101257, 2193	1.18 (1.10 to 1.27)	<.0001	1.19 (1.08 to 1.32)	0.0004	1.13 (1.03 to 1.23)	0.006	1.02 (0.94 to 1.10)	0.7
	2	101257, 2193	1.18 (1.10 to 1.27)	<.0001	1.19 (1.08 to 1.32)	0.0005	1.12 (1.03 to 1.23)	0.007	1.02 (0.94 to 1.10)	0.6
	3	101257, 2193	1.18 (1.10 to 1.26)	<.0001	1.19 (1.07 to 1.31)	0.0008	1.12 (1.03 to 1.22)	0.01	1.02 (0.94 to 1.10)	0.6
	4	101257, 2193	1.18 (1.10 to 1.27)	<.0001	1.19 (1.08 to 1.32)	0.0005	1.12 (1.03 to 1.23)	0.007	1.02 (0.94 to 1.10)	0.6
	5	101257, 2193	1.18 (1.10 to 1.27)	<.0001	1.20 (1.08 to 1.32)	0.0004	1.12 (1.03 to 1.23)	0.007	1.02 (0.95 to 1.10)	0.6
	6	101257, 2193	1.19 (1.11 to 1.28)	<.0001	1.20 (1.09 to 1.33)	0.0003	1.14 (1.04 to 1.24)	0.003	1.01 (0.93 to 1.09)	0.8
	7	101257, 2193	1.17 (1.09 to 1.25)	<.0001	1.17 (1.05 to 1.30)	0.003	1.13 (1.03 to 1.23)	0.006	0.99 (0.91 to 1.07)	0.8
	8	101257, 2193	1.17 (1.09 to 1.25)	<.0001	1.17 (1.07 to 1.30)	0.0004	1.12 (1.03 to 1.23)	0.007	1.02 (0.94 to 1.10)	0.6
	9	101257, 2193	1.15 (0.88 to 1.50)	0.3	1.03 (0.90 to 1.20)	0.6	1.00 (0.89 to 1.11)	0.9	1.01 (0.94 to 1.09)	0.7
	10	101257, 2193	1.18 (1.10 to 1.26)	<.0001	1.19 (1.08 to 1.31)	0.0005	1.13 (1.03 to 1.23)	0.006	1.02 (0.94 to 1.10)	0.7
	11	101257, 2193	1.18 (1.10 to 1.26)	<.0001	1.19 (1.08 to 1.32)	0.0005	1.12 (1.03 to 1.23)	0.007	1.02 (0.94 to 1.10)	0.7
	12	101257, 2193	1.18 (1.10 to 1.26)	<.0001	1.18 (1.07 to 1.31)	0.001	1.11 (1.02 to 1.21)	0.01	1.01 (0.94 to 1.09)	0.8
	13	92278, 2093	1.22 (1.11 to 1.34)	<.0001	1.17 (1.01 to 1.36)	0.04	1.16 (1.05 to 1.28)	0.003	1.01 (0.92 to 1.09)	0.9
	14	88306, 1844	1.15 (1.04 to 1.40)	0.02	1.12 (1.09 to 1.21)	0.04	1.13 (1.01 to 1.16)	0.03	1.01 (0.93 to 1.09)	0.8
	15	101257, 2193	1.18 (1.10 to 1.27)	<.0001	1.19 (1.08 to 1.32)	0.0004	1.13 (1.03 to 1.23)	0.007	1.03 (0.95 to 1.11)	0.5
	16	101257, 2193	1.16 (1.09 to 1.25)	<.0001	1.18 (1.09 to 1.30)	0.0006	1.12 (1.04 to 1.22)	0.006	1.02 (0.94 to 1.10)	0.7
	17	101257, 2193	1.26 (1.15 to 1.37)	<.0001	1.30 (1.16 to 1.46)	<.0001	1.19 (1.06 to 1.28)	0.001	1.10 (1.01 to 1.20)	0.03
	18	15637, 413	1.22 (1.10 to 1.36)	0.0003	1.26 (1.09 to 1.46)	0.001	1.16 (1.03 to 1.24)	0.002	1.01 (0.93 to 1.09)	0.8
	19	100489, 1425	1.25 (1.15 to 1.35)	<.0001	1.27 (1.14 to 1.41)	<.0001	1.18 (1.07 to 1.30)	0.001	1.08 (0.99 to 1.17)	0.07
	20	49118, 1616	1.18 (1.10 to 1.28)	<.0001	1.23 (1.11 to 1.35)	<.0001	1.09 (0.99 to 1.19)	0.08	1.02 (0.94 to 1.11)	0.6
	21	101257, 2193	1.08 (1.05 to 1.12)	<.0001	1.08 (1.04 to 1.13)	0.0003	1.08 (1.02 to 1.15)	0.01	1.00 (1.00 to 1.01)	0.9
	22	81686, 1800	1.20 (1.11 to 1.30)	<.0001	1.18 (1.04 to 1.32)	0.007	1.15 (1.05 to 1.27)	0.003	1.08 (0.99 to 1.17)	0.05
Breast cancer	Main	79724, 693	1.22 (1.07 to 1.39)	0.004	1.23 (1.03 to 1.48)	0.02	1.15 (0.97 to 1.35)	0.1	0.97 (0.86 to 1.09)	0.6
	1	79724, 693	1.22 (1.07 to 1.39)	0.003	1.24 (1.03 to 1.48)	0.02	1.15 (0.98 to 1.35)	0.09	0.97 (0.86 to 1.09)	0.6
	2	79724, 693	1.22 (1.07 to 1.39)	0.004	1.23 (1.03 to 1.48)	0.02	1.15 (0.97 to 1.35)	0.1	0.97 (0.86 to 1.09)	0.6
	3	79724, 693	1.20 (1.04 to 1.37)	0.009	1.21 (1.01 to 1.45)	0.04	1.13 (0.96 to 1.33)	0.2	0.97 (0.86 to 1.09)	0.6
	4	79724, 693	1.21 (1.06 to 1.38)	0.005	1.23 (1.03 to 1.47)	0.03	1.14 (0.97 to 1.34)	0.1	0.96 (0.85 to 1.08)	0.5

	5	79724, 693	1.21 (1.06 to 1.38)	0.005	1.23 (1.02 to 1.47)	0.03	1.14 (0.97 to 1.34)	0.1	0.97 (0.86 to 1.10)	0.7
	6	79724, 693	1.24 (1.08 to 1.42)	0.002	1.25 (1.04 to 1.50)	0.02	1.17 (0.99 to 1.37)	0.07	0.96 (0.85 to 1.08)	0.5
	7	79724, 693	1.21 (1.06 to 1.39)	0.005	1.22 (1.01 to 1.47)	0.03	1.15 (0.98 to 1.35)	0.1	0.95 (0.83 to 1.08)	0.4
	8	79724, 693	1.21 (1.06 to 1.38)	0.006	1.21 (1.02 to 1.47)	0.02	1.15 (0.97 to 1.35)	0.1	0.97 (0.86 to 1.09)	0.6
	9	79724, 693	1.40 (0.86 to 2.27)	0.2	1.07 (0.82 to 1.41)	0.6	1.01 (0.83 to 1.23)	0.9	0.97 (0.86 to 1.09)	0.6
	10	79724, 693	1.22 (1.07 to 1.39)	0.004	1.23 (1.03 to 1.47)	0.02	1.15 (0.98 to 1.35)	0.1	0.97 (0.86 to 1.09)	0.6
	11	79724, 693	1.22 (1.07 to 1.39)	0.004	1.23 (1.03 to 1.47)	0.02	1.15 (0.98 to 1.35)	0.1	0.97 (0.86 to 1.09)	0.6
	12	79724, 693	1.22 (1.07 to 1.39)	0.003	1.22 (1.02 to 1.47)	0.03	1.13 (0.96 to 1.34)	0.1	0.96 (0.86 to 1.09)	0.5
	13	73228, 663	1.22 (1.03 to 1.46)	0.02	1.23 (1.09 to 1.58)	0.01	1.14 (0.95 to 1.36)	0.1	0.95 (0.83 to 1.08)	0.4
	14	70139, 592	1.19 (1.05 to 1.37)	0.004	1.22 (1.01 to 1.44)	0.01	1.12 (0.95 to 1.30)	0.1	0.98 (0.82 to 1.12)	0.8
	15	79724, 693	1.22 (1.07 to 1.39)	0.004	1.23 (1.03 to 1.48)	0.02	1.14 (0.97 to 1.35)	0.1	0.98 (0.87 to 1.10)	0.7
	16	79724, 693	1.21 (1.06 to 1.38)	0.003	1.25 (1.03 to 1.47)	0.04	1.12 (0.98 to 1.34)	0.2	0.97 (0.86 to 1.09)	0.6
	17	79724, 693	1.31 (1.11 to 1.55)	0.001	1.33 (1.07 to 1.64)	0.009	1.22 (0.99 to 1.52)	0.06	1.08 (0.96 to 1.22)	0.2
	18	11244, 218	1.33 (1.06 to 1.67)	0.01	1.48 (1.17 to 1.89)	0.001	1.18 (0.89 to 1.56)	0.2	0.97 (0.86 to 1.09)	0.6
	19	79643, 441	1.30 (1.12 to 1.51)	0.0005	1.34 (1.11 to 1.63)	0.003	1.20 (0.99 to 1.46)	0.07	1.05 (0.93 to 1.18)	0.4
	20	49118, 520	1.22 (1.05 to 1.40)	0.008	1.26 (1.05 to 1.52)	0.01	1.11 (0.93 to 1.33)	0.3	0.98 (0.87 to 1.11)	0.8
	21	79724, 693	1.12 (1.05 to 1.19)	0.0004	1.13 (1.06 to 1.21)	0.0003	1.09 (0.97 to 1.23)	0.2	1.00 (0.99 to 1.01)	0.3
	22	63372, 546	1.24 (1.07 to 1.43)	0.004	1.27 (1.05 to 1.54)	0.02	1.15 (0.96 to 1.38)	0.1	0.97 (0.85 to 1.12)	0.7
	Main	101257, 166	1.10 (0.84 to 1.46)	0.5	1.11 (0.72 to 1.71)	0.7	1.05 (0.75 to 1.46)	0.8	1.02 (0.94 to 1.10)	0.6
	1	101257, 166	1.10 (0.84 to 1.46)	0.5	1.10 (0.71 to 1.71)	0.7	1.05 (0.75 to 1.46)	0.8	1.07 (0.80 to 1.44)	0.6
	2	101257, 166	1.10 (0.84 to 1.46)	0.5	1.10 (0.71 to 1.71)	0.7	1.05 (0.75 to 1.46)	0.8	1.06 (0.79 to 1.43)	0.7
	3	101257, 166	1.08 (0.82 to 1.42)	0.6	1.08 (0.70 to 1.66)	0.7	1.03 (0.74 to 1.44)	0.9	1.06 (0.78 to 1.43)	0.7
	4	101257, 166	1.09 (0.83 to 1.45)	0.5	1.10 (0.71 to 1.70)	0.7	1.04 (0.74 to 1.45)	0.8	1.05 (0.78 to 1.41)	0.7
	5	101257, 166	1.11 (0.84 to 1.47)	0.4	1.12 (0.73 to 1.71)	0.6	1.05 (0.75 to 1.47)	0.8	1.06 (0.80 to 1.42)	0.7
	6	101257, 166	1.11 (0.84 to 1.46)	0.5	1.11 (0.73 to 1.68)	0.6	1.06 (0.76 to 1.48)	0.7	1.04 (0.77 to 1.42)	0.8
	7	101257, 166	1.07 (0.81 to 1.42)	0.6	1.04 (0.67 to 1.63)	0.9	1.05 (0.76 to 1.46)	0.8	0.99 (0.71 to 1.38)	0.9
Colorectal cancer	8	101257, 166	1.10 (0.83 to 1.45)	0.5	1.10 (0.71 to 1.70)	0.7	1.05 (0.75 to 1.46)	0.8	1.02 (0.94 to 1.10)	0.6
	9	101257, 166	1.49 (0.63 to 3.55)	0.4	1.06 (0.57 to 1.96)	0.9	0.99 (0.61 to 1.63)	0.9	1.06 (0.78 to 1.43)	0.7
	10	101257, 166	1.10 (0.84 to 1.45)	0.5	1.10 (0.72 to 1.69)	0.6	1.05 (0.76 to 1.46)	0.8	1.05 (0.78 to 1.42)	0.7
	11	101257, 166	1.11 (0.84 to 1.46)	0.5	1.11 (0.72 to 1.71)	0.6	1.05 (0.76 to 1.46)	0.8	1.06 (0.79 to 1.43)	0.7
	12	101257, 166	1.10 (0.83 to 1.46)	0.5	1.09 (0.70 to 1.72)	0.7	1.04 (0.75 to 1.46)	0.8	1.05 (0.78 to 1.42)	0.7
	13	92278, 160	1.03 (0.73 to 1.46)	0.8	0.91 (0.52 to 1.61)	0.8	1.11 (0.77 to 1.60)	0.6	1.08 (0.79 to 1.46)	0.6
	14	88306, 148	1.11 (0.84 to 1.45)	0.5	1.12 (0.72 to 1.70)	0.6	1.03 (0.76 to 1.46)	0.8	1.05 (0.78 to 1.42)	0.7
	15	101257, 166	1.10 (0.84 to 1.45)	0.5	1.10 (0.71 to 1.70)	0.7	1.05 (0.75 to 1.46)	0.8	1.04 (0.77 to 1.41)	0.8
	16	101257, 166	1.11 (0.84 to 1.45)	0.5	1.12 (0.72 to 1.70)	0.6	1.03 (0.76 to 1.46)	0.8	1.02 (0.94 to 1.10)	0.6

	17	101257, 166	1.10 (0.76 to 1.65)	0.4	1.30 (0.83 to 2.06)	0.3	0.86 (0.51 to 1.40)	0.6	1.14 (0.83 to 1.56)	0.4
	18	15637, 47	1.09 (0.63 to 1.89)	0.8	1.34 (0.85 to 2.09)	0.2	0.89 (0.44 to 1.83)	0.8	1.05 (0.78 to 1.42)	0.7
	19	100342, 106	1.08 (0.76 to 1.53)	0.7	1.16 (0.70 to 1.91)	0.6	0.92 (0.60 to 1.41)	0.7	1.18 (0.90 to 1.53)	0.2
	20	49118, 114	1.18 (0.88 to 1.57)	0.3	1.24 (0.85 to 1.80)	0.3	1.07 (0.74 to 1.55)	0.7	1.13 (0.85 to 1.49)	0.4
	21	101257, 166	1.04 (0.90 to 1.20)	0.6	1.00 (0.78 to 1.28)	0.9	1.08 (0.85 to 1.37)	0.5	1.01 (0.99 to 1.02)	0.5
	22s	81686, 140	1.26 (0.96 to 1.65)	0.1	1.18 (0.74 to 1.88)	0.5	1.30 (0.93 to 1.81)	0.1	1.09 (0.80 to 1.48)	0.6
Prostate cancer	Main	21533, 291	1.10 (0.92 to 1.31)	0.3	1.24 (0.95 to 1.62)	0.1	0.97 (0.79 to 1.20)	0.8	0.57 (0.24 to 1.34)	0.2
	1	21533, 291	1.10 (0.92 to 1.31)	0.3	1.24 (0.95 to 1.62)	0.1	0.97 (0.79 to 1.20)	0.8	0.57 (0.24 to 1.35)	0.2
	2	21533, 291	1.10 (0.92 to 1.31)	0.3	1.24 (0.95 to 1.62)	0.1	0.97 (0.79 to 1.20)	0.8	0.57 (0.24 to 1.34)	0.2
	3	21533, 291	1.08 (0.90 to 1.29)	0.4	1.22 (0.93 to 1.60)	0.1	0.96 (0.78 to 1.18)	0.7	0.56 (0.24 to 1.33)	0.2
	4	21533, 291	1.10 (0.92 to 1.33)	0.3	1.24 (0.95 to 1.63)	0.1	0.98 (0.79 to 1.21)	0.8	0.57 (0.24 to 1.35)	0.2
	5	21533, 291	1.10 (0.92 to 1.31)	0.3	1.24 (0.94 to 1.62)	0.1	0.98 (0.79 to 1.20)	0.8	0.56 (0.24 to 1.34)	0.2
	6	21533, 291	1.09 (0.9 to 1.30)	0.4	1.23 (0.93 to 1.61)	0.1	0.97 (0.78 to 1.19)	0.8	0.55 (0.23 to 1.32)	0.2
	7	21533, 291	1.11 (0.93 to 1.33)	0.3	1.29 (0.98 to 1.70)	0.07	0.97 (0.79 to 1.20)	0.8	0.58 (0.24 to 1.37)	0.2
	8	21533, 291	1.07 (0.90 to 1.28)	0.4	1.23 (0.93 to 1.60)	0.1	0.97 (0.79 to 1.20)	0.8	0.57 (0.24 to 1.35)	0.2
	9	21533, 291	1.27 (0.71 to 2.28)	0.4	1.29 (0.86 to 1.95)	0.2	0.87 (0.68 to 1.11)	0.3	0.56 (0.23 to 1.34)	0.2
	10	21533, 291	1.09 (0.91 to 1.31)	0.3	1.24 (0.95 to 1.63)	0.1	0.97 (0.78 to 1.19)	0.8	0.57 (0.24 to 1.36)	0.2
	11	21533, 291	1.09 (0.91 to 1.30)	0.3	1.24 (0.94 to 1.62)	0.1	0.97 (0.79 to 1.19)	0.8	0.56 (0.24 to 1.34)	0.2
	12	21533, 291	1.11 (0.93 to 1.32)	0.3	1.26 (0.97 to 1.64)	0.08	0.96 (0.78 to 1.19)	0.7	0.56 (0.23 to 1.33)	0.2
	13	19050, 281	1.19 (0.94 to 1.51)	0.2	1.25 (0.84 to 1.85)	0.3	1.02 (0.80 to 1.31)	0.8	0.32 (0.14 to 0.72)	0.006
	14	18167, 251	1.10 (0.91 to 1.35)	0.4	1.22 (0.94 to 1.62)	0.2	0.96 (0.77 to 1.19)	0.8	0.55 (0.23 to 1.32)	0.2
	15	21533, 291	1.09 (0.91 to 1.31)	0.3	1.24 (0.94 to 1.62)	0.1	0.97 (0.79 to 1.20)	0.8	0.56 (0.24 to 1.34)	0.2
	16	21533, 291	1.12 (0.91 to 1.31)	0.3	1.24 (0.94 to 1.60)	0.2	0.97 (0.80 to 1.22)	0.6	0.57 (0.24 to 1.36)	0.2
	17	21533, 291	1.20 (0.97 to 1.48)	0.1	1.42 (1.08 to 1.86)	0.01	1.05 (0.81 to 1.35)	0.7	0.74 (0.30 to 1.87)	0.5
	18	4393, 129	1.16 (0.92 to 1.46)	0.2	1.41 (1.04 to 1.90)	0.02	1.03 (0.80 to 1.33)	0.8	0.53 (0.15 to 1.72)	0.6
	19	20673, 189	1.2 (0.98 to 1.48)	0.08	1.47 (1.14 to 1.89)	0.003	1.02 (0.80 to 1.31)	0.8	0.72 (0.30 to 1.75)	0.5
	20	19118, 243	1.07 (0.88 to 1.29)	0.5	1.22 (0.92 to 1.62)	0.2	0.95 (0.77 to 1.19)	0.7	0.55 (0.21 to 1.46)	0.2
	21	21533, 291	1.07 (0.96 to 1.19)	0.2	1.12 (1.00 to 1.26)	0.06	1.01 (0.86 to 1.18)	0.9	0.96 (0.90 to 1.01)	0.1
	22	18314, 254	1.13 (0.93 to 1.36)	0.2	1.12 (0.82 to 1.55)	0.5	0.98 (0.85 to 1.12)	0.7	0.33 (0.14 to 1.79)	0.2

sHR: subdistribution Hazard Ratios

*Multivariable Fine and Gray hazard models adjusted for age (timescale), sex (in models for overall and colorectal cancer only), height, body mass index, baseline type 2 diabetes, arterial hypertension, major cardiovascular event (myocardial infarction or stroke), dyslipidemia (triglycerides and/or cholesterol), energy intake (without alcohol), sugar intake from other dietary sources (all except sugary drinks), sodium intake, lipids intake, fruits and vegetables intake, alcohol intake, number of 24 hour dietary records, smoking status, educational level, physical activity, and family history of cancers; breast cancer models were additionally adjusted for menopausal status, hormonal treatment for menopause use at baseline and during follow-up, oral contraception use at baseline and during follow-up, and number of children.
†For sugary drinks (all), sugary drinks except 100% fruit juices and 100% fruit juices, substitution hazard ratios are given for an increase of 100 kcal/d. For artificially sweetened beverages, substitution hazard ratios are given for an increase in 10 mL/d.
Model 1= main model plus caffeine intake (continuous).

Model 2= main model, plus coffee and tea intake (continuous).
Model 3= main model plus fiber intake (continuous).
Model 4= main model plus water intake (continuous).
Model 5= main model plus saturated fats, and mono- or poly-unsaturated fats instead of overall lipids (continuous).
Model 6= main model plus red and processed meat and dairy products (continuous).
Model 7= main model plus proportion of ultra-processed food in the diet, as defined by the NOVA classification (continuous).
Model 8= main model, removing sport drinks and energy drinks from sugary drinks.
Model 9= main model, plus sugar from sugary drinks (continuous).
Model 10= main model plus number of smoked cigarettes in pack-years (continuous).
Model 11= main model plus season of inclusion in the cohort (spring/summer/autumn/winter).
Model 12= main model, mutually adjusted for sugary drinks, sugary drinks (except 100% fruit juices), 100% fruit juices and artificially sweetened beverages.
Model 13= main model, excluding participants with very high sugary drink intakes (>95% percentile).
Model 14= main model, focusing on the participants for whom sugary drink consumption varied by less than $\left|150\right|$ mL/day between the beginning and the end of their follow-up.
Model 15= main model without BMI.
Model 16= main model with BMI as a time-dependent variable.
Model 17= main model plus % of weight gain during follow up.
Model 18= main model, plus visceral adiposity index.
Model 19 = main model, excluding cancer cases diagnosed during the first two years of each participant's follow-up.
Model 20= main model, with restriction of the population study to the participants with at least five 24h dietary records during the first two years of follow-up.
Model 21= main model, with beverage intake considered as the mean across all 24h records available during the first two years of follow-up, without variance reduction.
Model 22= main model, complete case analysis.

Appendix 12: Associations between sugary drink and artificially sweetened beverage consumption and overall, breast, colorectal, and prostate cancer risks, using cause-specific Cox proportional hazard models*, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2018 (n=101,257)

		Continuous‡	
		csHR (95% CI)	P for trend
	All cancers		
Sugary drinks	N participants, N incident cases	101 257, 2193	
		1.18 (1.10 to 1.27)	<.0001
Sugary drinks except 100% fruit juices	N participants, N incident cases	101 257, 2193	
		1.19 (1.08 to 1.32)	0.0005
100% fruit juices	N participants, N incident cases	101 257, 2193	
		1.12 (1.03 to 1.23)	0.007
Artificially sweetened beverages	N participants, N incident cases	101 257, 2193	
		1.02 (0.94 to 1.11)	0.7
	Breast cancer		
Sugary drinks	N participants, N incident cases	79724, 693	
		1.22 (1.06 to 1.40)	0.004
Sugary drinks except 100% fruit juices	N participants, N incident cases	79724, 693	
		1.24 (1.02 to 1.50)	0.03
100% fruit juices	N participants, N incident cases	79724, 693	
		1.15 (0.98 to 1.36)	0.09
Artificially sweetened beverages	N participants, N incident cases	79724, 693	
		0.97 (0.84 to 1.12)	0.7
	Premenopausal breast cancer		
Sugary drinks	N participants, N incident cases	56901, 283	
		1.26 (1.03 to 1.54)	0.02
Sugary drinks except 100% fruit juices	N participants, N incident cases	56901,283	
		1.37 (1.07 to 1.75)	0.01
100% fruit juices	N participants, N incident cases	56901, 283	
		1.10 (0.86 to 1.41)	0.7
Artificially sweetened beverages	N participants, N incident cases	56901, 283	
		0.95 (0.78 to 1.16)	0.6
	Postmenopausal breast cancer		
Sugary drinks	N participants, N incident cases	25782, 410	
		1.08 (0.88 to 1.33)	0.5
Sugary drinks except 100% fruit juices	N participants, N incident cases	25782, 410	
		1.12 (0.82 to 1.54)	0.5
100% fruit juices	N participants, N incident cases	25782, 410	
		1.04 (0.83 to 1.30)	0.7
Artificially sweetened beverages	N participants, N incident cases	25782, 410	
		0.99 (0.78 to 1.25)	0.9
	Colorectal cancer		
Sugary drinks	N participants, N incident cases	101257, 166	
		1.12 (0.84 to 1.50)	0.4
Sugary drinks except 100% fruit juices	N participants, N incident cases	101257, 166	
		1.13 (0.74 to 1.72)	0.6
100% fruit juices	N participants, N incident cases	101257, 166	
		1.06 (0.76 to 1.49)	0.7
Artificially sweetened beverages	N participants, N incident cases	101257, 166	
		1.06 (0.77 to 1.48)	0.7

	Prostate cancer		
Sugary drinks	N participants, N incident cases	21533, 291	
		1.11 (0.91 to 1.36)	0.3
Sugary drinks except 100% fruit juices	N participants, N incident cases	21533, 291	
		1.28 (0.97 to 1.69)	0.08
100% fruit juices	N participants, N incident cases	21533, 291	
		0.98 (0.78 to 1.22)	0.8
Artificially sweetened beverages	N participants, N incident cases	21533, 291	
		0.58 (0.28 to 1.18)	0.1

csHR= cause-specific hazard ratio, CI=confidence interval
*Multivariable cause-specific proportional hazard models adjusted for age (timescale), sex (in models for overall and colorectal cancer only), height, body mass index, baseline type 2 diabetes, arterial hypertension, major cardiovascular event (myocardial infarction or stroke), dyslipidemia (triglycerides and/or cholesterol), energy intake (without alcohol), sugar intake from other dietary sources (all except sugary drinks), sodium intake, lipids intake, fruits and vegetables intake, alcohol intake, number of 24 hour dietary records, smoking status, educational level, physical activity, and family history of cancers; breast cancer models were additionally adjusted for menopausal status, hormonal treatment for menopause use at baseline and during follow-up, oral contraception use at baseline and during follow-up, and number of children. Competing risks taken into account in these cause-specific models were death (in all models) and other cancer locations (in cancer location-specific models).
‡For sugary drinks (all), sugary drinks except 100% fruit juices and 100% fruit juices, subdistribution hazard ratios are given for an increase of 100 mL/d. For artificially sweetened beverages, subdistribution hazard ratios are given for an increase in 10 mL/d.

Appendix 13: Associations between sugary drink and artificially sweetened beverage intakes and visceral adiposity index, from multivariable linear regression*, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2018 (N=15,637)

	Sex-specific quartiles †												
	1			2			3			4			P-value
	Visceral adiposity index			Visceral adiposity index			Visceral adiposity index			Visceral adiposity index			
	N	Mean	SE	N	Mean	SE	N	Mean	SE	N	Mean	SE	
Sugary drinks (all)†	25314	7.34	0.03	25314	7.39	0.04	25315	7.41	0.04	25314	7.43	0.03	0.04
Sugary drinks (except 100% fruit juices)†	25314	7.42	0.03	25314	7.32	0.04	25315	7.35	0.04	25314	7.45	0.04	0.6
100% fruit juices†	25313	7.39	0.03	25315	7.31	0.04	25315	7.39	0.03	25314	7.43	0.04	0.1
Artificially sweetened beverages†	25314	7.43	0.04	25314	7.38	0.04	25319	7.26	0.06	25310	7.42	0.05	0.7

SE=standard error.
*Multivariable linear regressions were performed taking into account potential confounders: age, sex, energy intake without alcohol, sugar intake from other dietary sources, alcohol intake, body mass index, physical activity, smoking status, number of 24 hour dietary records and educational level.
†Sex specific quartiles of different beverages intake; sex specific cut-offs for quartiles of sugary drinks intake were 38.1, 74.6 and 123.0 mL/d in women and 46.1, 90.3 and 141.7 mL/d in men.
Sex specific cut-offs for quartiles of 100% fruit juices intake were 19.9 mL, 34.9 and 97.8 mL in men and 17.0 mL, 26.2 and 81.9 mL in women. Sex specific cut-offs for quartiles of sugary drinks except 100% fruit juices intake were 14.0 mL., 27.1 and 65.5 mL in men and 13.6 mL., 24.1 and 57.1 mL in women. Sex specific cut-offs for quartiles of artificially sweetened beverages intake were 2.7 mL, 4.7 mL and 7.9 mL in men and 4.6 mL, 7.7 and 11.6 mL in women.

REFERENCES

1. Le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, Montero P, Valeix P, Rolland-Cachera MF, et al. Validation of the portion size booklet used in the SU.VI.MAX study (article in French). CahNutrDiet. 1996;31:158–64.

2. Etude Nutrinet Santé. Table de composition des aliments, étude NutriNet-Santé [Food composition table, NutriNet-Santé study]. Les éditions INSERM/Economica. Etude Nutrinet Santé; 2013.

3. Touvier M, Kesse-Guyot E, Méjean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. Br J Nutr. 2011 Apr;105(7):1055–64.

4. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. Br J Nutr. 2015 Mar;113(6):953–62.

5. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, et al. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. J Acad Nutr Diet. 2016 Mar;116(3):427-438.e5.

6. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, et al. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. 438.e5 [Internet]. 2015 Oct 27 [cited 2018 Apr 18]; Available from: http://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/39786

7. Touvier M, Kesse-Guyot E, Méjean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. Br J Nutr. 2011 Apr;105(7):1055–64.

8. Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. IntJObesRelat Metab Disord. 2000 Sep;24(0307-0565 (Print)):1119–30.

9. Black AE. The sensitivity and specificity of the Goldberg cut-off for EI:BMR for identifying diet reports of poor validity. Eur J Clin Nutr. 2000 May;54(5):395–404.

10. 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 Dec;45(12):569–81.

11. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. HumNutr Clin Nutr. 1985;39 Suppl 1(0263-8290 (Print)):5–41.

12. Kohl M, Plischke M, Leffondré K, Heinze G. PSHREG: a SAS macro for proportional and nonproportional subdistribution hazards regression. Comput Methods Programs Biomed. 2015 Feb;118(2):218–33.

13. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. Stat Med. 2010 Apr 30;29(9):1037–57.

14. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac J-C, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. Public Health Nutr. 2018 Jan;21(1):5–17.

Annexe 5 : Article : "Sugary Drinks, Artificially-Sweetened Beverages, and Cardiovascular Disease in the NutriNet-Santé Cohort"

Author's Personal Copy

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. 76, NO. 18, 2020
ISSN 0735-1097/$36.00

Letters

Sugary Drinks, Artificially-Sweetened Beverages, and Cardiovascular Disease in the NutriNet-Santé Cohort

Sugary drinks consumption has increased worldwide in recent years, while evidence demonstrating their detrimental impact on cardio-metabolic health is accumulating (1,2). Artificially sweetened beverages (ASB) are marketed as a healthier alternative, but their cardiometabolic impact is debated (2). We investigated the relationships between the consumption of sugary drinks, ASB, and the risk of cardiovascular disease (CVD) in a large prospective cohort.

The French NutriNet-Santé cohort (NCT03335644) was launched in 2009 (3). Regulation and ethics approvals by the Inserm Institutional Review Board and Commission Nationale Informatique et Libertés are available online. Online questionnaires (examining physical activity, socioeconomic status, anthropometry) are regularly administered to participants. Every 6 months, participants are asked to fill out 3 validated web-based 24-h dietary records (2 minimum were mandatory). ASB were defined as beverages containing non-nutritive sweeteners (NNS). Sugary drinks consisted of all beverages containing ≥5% sugar (i.e., soft drinks, syrups, 100% juice, fruit drinks). All major health events reported by participants were validated based on their medical records. Data were also linked to the national health insurance system (SNIIRAM) and to the French national mortality registry (CépiDC). We classified CVD cases using International Classification of Diseases-Clinical Modification codes. The present study focused on first incident cases of stroke, transient ischemic attack, myocardial infarction, acute coronary syndrome, and angioplasty. For each type of beverage, 3 categories of intake were defined: nonconsumers, low consumers, and high consumers (separated by sex-specific median among consumers). Multiadjusted Cox proportional hazard models (age as timescale) were performed. To account for potential reverse causality bias (especially important for ASB), cases occurring during the first 3 years of follow-up were excluded. Participants contributed person-time until the date of diagnosis of CVD, last completed questionnaire, death, or October, 23, 2019, whichever occurred first. R version 3.5.2 (R Foundation, Vienna, Austria) was used for the analyses.

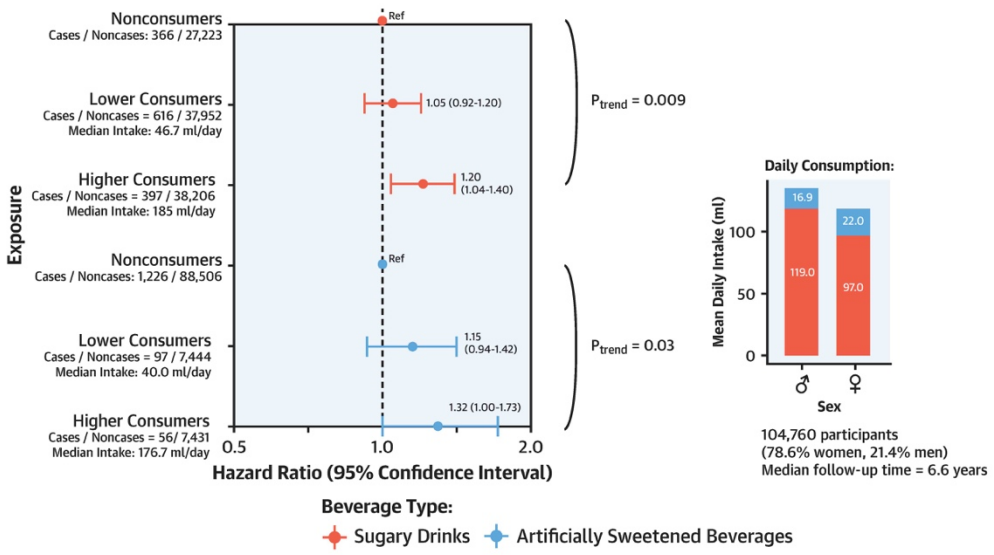
A total of 104,760 participants were included (mean baseline age 42.9 ± 14.6 years). Mean number of dietary records was 5.7 ± 3.1. Mean BMI was 23.7 ± 4.5 kg/m^2, 17.2% were current smokers, and 31.7% had a family history of CVD. Baseline prevalence of type 2 diabetes was 1.4%, hypercholesterolemia 8.0%, hypertension 8.2%, and hypertriglyceridemia 1.4%. During follow-up (2009 to 2019), 1,379 first incident cases of CVD occurred. Compared with nonconsumers, higher consumers of sugary drinks and ASB had higher risks of first incident CVD (hazard ratio: 1.20; 95% confidence interval: 1.04 to 1.40; p for trend = 0.009) (**Figure 1**) and (hazard ratio: 1.32; 95% confidence interval: 1.00 to 1.73; p for trend = 0.03), respectively.

The health effects of NNS are currently debated based on conflicting epidemiological results (2,4). Mechanistic data suggest various metabolic impacts of NNS, notably through gut microbiota perturbation (5). The main strengths of this study are its large sample size, prospective design, and detailed and up-to-date assessment of beverage consumption. Limitations lie in potential residual confounding and reverse causality. However, we adjusted for a large range of confounders and limited reverse causality by excluding early CVD cases. In addition, both sugary drinks and ASB were associated with CVD risk. Sugary drinks were also associated with risk of cancer in a previous analysis (3).

In this cohort, higher intakes of sugary drinks and ASB were associated with a higher risk of CVD, suggesting that ASB might not be a healthy substitute for sugary drinks. These data provide additional arguments to fuel the current debate on taxes, labeling, and regulation of sugary drinks and ASB. To establish a causal link, replication in other large-scale prospective cohorts and mechanistic investigations are needed.

Author's Personal Copy

FIGURE 1 Associations Between the Consumption of Artificially Sweetened Beverages, Sugary Drinks, and Cardiovascular Disease Risk From Multiadjusted Cox Proportional Hazard Models, NutriNet-Santé Cohort, 2009 to 2019



Adjustments: age (time scale); sex; body mass index; sugar intake from other dietary sources; number of 24-h records; smoking status; educational level; physical activity; family cardiovascular disease history; intakes of: alcohol, energy, fruit and vegetables, red and processed meat, nuts, whole grains, legumes, saturated fatty acids, and sodium; proportion of ultraprocessed food in the diet (NOVA classification); and presence of type 2 diabetes, dyslipidemia, hypertension, hypertriglyceridemia, and treatments for these conditions. Artificially sweetened beverages (ASB) and sugary drink models were mutually adjusted. All diet beverages containing non-nutritive sweeteners such as aspartame, sucralose, and natural sweeteners (stevia, and so on) were considered as ASB. Missing data in covariates was handled using the multiple imputation by chained equations method. Associations among sugary drinks, ASB, and cardiovascular disease were not modified by body mass index, smoking status, or physical activity (p interaction for sugary drinks = 0.7, 0.3, 0.4; and for ASB = 0.1, 0.3, 0.5, respectively).

*Eloi Chazelas, PhD candidate
Charlotte Debras, PhD candidate
Bernard Srour, PharmD, PhD
Léopold K. Fezeu, MD, PhD
Chantal Julia, MD, PhD
Serge Hercberg, MD, PhD
Mélanie Deschasaux, PhD
Mathilde Touvier, PhD

*Sorbonne Paris Nord University
Inserm U1153
Inrae U1125, Cnam
Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center
University of Paris (CRESS)
SMBH Paris 13
74 rue Marcel Cachin
F-93017 Bobigny Cedex
France
E-mail: e.chazelas@eren.smbh.univ-paris13.fr
Twitter: @ChazelasE

https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.075

© 2020 by the American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier.

The NutriNet-Santé study was supported by the following public institutions: Ministère de la Santé, Santé Publique France, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Institut National de la Recherche Agronomique (INRAE), Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM), and Sorbonne Paris Nord. Mr. Chazelas was supported by a Doctoral Funding from Université Paris 13 - Galilée Doctoral School. Dr. Deschasaux was supported by a grant from the Fondation pour la Recherche Médicale (ARF201809007046). Researchers were independent from funders. Funders had no role in the study design, the collection, analysis, and interpretation of data; the writing of the report; and the decision to submit the paper for publication. The authors warmly thank all volunteers of the NutriNet-Santé cohort. They also thank Younes Esseddik (IT manager); Thi Hong Van Duong, Régis Gatibelza, and Jagatjit Mohinder (computer scientists); Fabien Szabo de Edelenyi, PhD (data management supervisor); Julien Allègre, Nathalie Arnault, and Laurent Bourhis (data managers/biostatisticians); Sandrine Kamdem, MD (physician); and Nathalie Druesne-Pecollo, PhD (operational coordinator) for their technical contribution to the NutriNet-Santé study.
The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the *JACC* author instructions page.

REFERENCES

1. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. Circulation 2016;133:187-225.

Author's Personal Copy

2. Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract 2016;70:791-805.

3. Chazelas E, Srour B, Desmetz E, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. BMJ 2019;366:l2408.

4. Toews I, Lohner S, Küllenberg de Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. BMJ 2019;364:k4718.

5. Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature 2014;514:181-6.

Annexe 6 : Article : "Artificial sweeteners and cancer risk in the prospective NutriNet-Santé cohort" (en révision)

Artificial sweeteners and cancer risk in the prospective NutriNet-Santé cohort

Charlotte Debras[1,2], Eloi Chazelas[1,2], Bernard Srour[1,2], Nathalie Druesne-Pecollo[1,2], Younes Esseddik[1], Fabien Szabo de Edelenyi[1], Cédric Agaësse[1], Alexandre De Sa[1], Rebecca Lutchia[1], Stéphane Gigandet[4], Inge Huybrechts[2,5], Chantal Julia[1,3], Emmanuelle Kesse-Guyot[1,2], Benjamin Allès[1], Valentina A. Andreeva[1], Pilar Galan[1,2], Serge Hercberg[1,2,3], Mélanie Deschasaux-Tanguy[1,2], Mathilde Touvier[1,2]

Job titles:

Charlotte Debras: MSc, PhD candidate in epidemiology
Eloi Chazelas: MSc, PhD candidate in epidemiology
Bernard Srour: PhD, Pharmacist, post-doctoral researcher in epidemiology
Nathalie Druesne-Pecollo: PhD, Operational coordinator of NutriNet-Santé
Younes Esseddik: MSc, Senior IT manager
Fabien Szabo de Edelenyi: PhD, Data-manager, statistician
Cédric Agaësse: Dietitian (manager)
Alexandre De Sa: Dietitian
Rebecca Lutchia: Dietitian
Stéphane Gigandet: MSc, Computer scientist, founder of Open Food Facts
Inge Huybrechts: PhD, Senior Researcher in nutritional epidemiology
Chantal Julia: PhD, Senior Researcher in nutritional epidemiology, Professor in Nutrition
Emmanuelle Kesse-Guyot: PhD, Senior Researcher in nutritional epidemiology
Benjamin Allès: PhD, Researcher in nutritional epidemiology
Valentina A. Andreeva: PhD, Senior Researcher in nutritional epidemiology
Pilar Galan: PhD, Senior Researcher in nutritional epidemiology
Serge Hercberg: PhD, Professor of Nutrition and Hospital Practionner in Public Health
Mélanie Deschasaux-Tanguy: PhD, Researcher in nutritional epidemiology
Mathilde Touvier: PhD, Senior Researcher in nutritional epidemiology, Head of the EREN team, Principal Investigator of the NutriNet-Santé cohort

Affiliations of authors:

[1] Sorbonne Paris Nord University, INSERM U1153, INRAE U1125, CNAM, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center – University of Paris (CRESS), Bobigny, France

[2] French network for Nutrition And Cancer Research (NACRe network), Jouy-en-Josas, France, http://www.inrae.fr/nacre

[3] Public Health Department, Avicenne Hospital, AP-HP, Bobigny, France

[4] Open Food Facts, Saint-Maur-des-Fossés, France

[5] International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, France

Correspondence to: Ms. Charlotte Debras, Nutritional Epidemiology Research Team (CRESS-EREN U1153 Inserm/U1125 INRAE/Cnam/Sorbonne Paris Nord University).
SMBH Paris 13, 74 rue Marcel Cachin F-93017 Bobigny Cedex, France.
Tel: +33 1 48 38 76 38; E-mail: c.debras@eren.smbh.univ-paris13.fr
ORCID: 0000-0002-0395-7161

Running Head: Artificial sweeteners and cancer risk
Keywords: artificial sweeteners, high-intensity sweeteners, aspartame, acesulfame-K, cancer risk, prospective cohort
Word count: 3500

KEY POINTS

Question

Is artificial sweetener intake associated with cancer risk?

Findings

In this large-scale prospective cohort of 102,046 French adults, artificial sweeteners (especially aspartame and acesulfame-K) were associated with increased cancer risk, more particularly breast and obesity-related cancers.

Meaning

Artificial sweeteners, used in thousands of foods and beverages worldwide may represent a modifiable risk factor for cancer prevention. These results provide novel information in the context of the ongoing re-evaluation of food additive sweeteners by the European Food Safety Authority and other health agencies globally.

ABSTRACT

Importance: Added sugars' deleterious effects have been established for several chronic diseases, leading food industries to use artificial sweeteners as alternatives in a wide range of foods and beverages. Their safety is debated and findings remain contrasted regarding their role in the etiology of various diseases. In particular, their carcinogenicity has been suggested by several experimental studies but robust epidemiological evidence is lacking.

Objective: To investigate the associations between sweetener intakes (total from all dietary sources, and most frequently consumed ones: aspartame e951, acesulfame-K e950 and sucralose e955) and cancer risk (overall and by site).

Design: Population-based prospective cohort.

Setting and Participants: 102,046 adults from the French NutriNet-Santé prospective cohort (2009-2021, 708,075 person-years) were included.

Exposures: Consumption of sweeteners was assessed by repeated 24h-dietary records including brands names of industrial products.

Main Outcomes and Measures: Associations between sweeteners and cancer incidence were assessed by multi-adjusted Cox hazard models.

Results: Compared to non-consumers, higher consumers of total sweeteners (i.e. above the median exposure in consumers) had higher risk of overall cancer (n=2,527 cases, hazard ratio=1.12, 95% confidence interval=1.00–1.25, P-trend=0.005). In particular, aspartame (HR=1.20 [1.05–1.38] P=0.001) and acesulfame-K (HR=1.18 [1.04–1.34] P=0.003) were associated with increased cancer risk. Similarly, higher risks were observed for breast cancer (n=723 cases, HR=1.25 [1.02–1.53] P=0.01 for total sweeteners, HR=1.33 [1.05–1.69] P=0.007 for aspartame and HR=1.39 [1.11–1.74] P=0.003, for acesulfame-K) and obesity-related cancers (n=1,509 cases, HR=1.16 [1.00–1.33] P=0.02 for total sweeteners, HR=1.22 [1.02–1.45] P=0.01 for aspartame and HR=1.23 [1.04–1.45] P=0.01, for acesulfame-K).

Conclusions and Relevance: In this large prospective cohort, artificial sweeteners (especially aspartame and acesulfame-K), which are used in thousands of food and beverage references worldwide, were associated with increased cancer risk. These findings provide important and novel insights for the ongoing re-evaluation of food additive sweeteners by the European Food Safety Authority and other health agencies globally.

Trial registration: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03335644

INTRODUCTION

Given excess sugar intakes' deleterious health effects (e.g. weight gain, cardiometabolic disorders, dental caries), the World Health Organization (WHO) recommends limiting its consumption to less than 10% of daily energy intake[1]. However, as liking for sweet taste is particularly popular globally, the food industry started to use artificial sweeteners as alternatives to reduce added sugar content – and corresponding calories – while maintaining sweetness. High-intensity sweeteners (referred to as "artificial sweeteners" throughout the text) are food additives with high sweetening power yet providing little energy. Aspartame (e951), a well-known artificial sweetener, is found in nearly 1,400 food references on the French market, and more than 6,000 worldwide[2,3]. Its energy value is similar to sugar (4 kcal/g) but its sweetness is 200 times higher[4], meaning a much smaller amount of aspartame is needed for a comparable taste. Other artificial sweeteners are even calorie-free, e.g. acesulfame-K (e950) and sucralose (e955), respectively 200 and 600 times sweeter than saccharose[5]. Previous evaluations from health authorities concluded that there was insufficient evidence for risk in the consumption of low- and no-calorie sweeteners under established acceptable daily intakes (ADI)[6–10]. However, recent epidemiological and experimental studies with conflicting results have reactivated the debate on the safety of these additives. In this context, several health authorities are re-evaluating artificial sweeteners, including the European Food Safety Authority (EFSA)[11]. Indeed, while some epidemiological studies did not support the involvement of artificial sweeteners in various health outcomes (e.g. weight loss or weight gain[12–14], glycaemic control[12,14], cardiovascular/kidney diseases[12]), others suggest associations with higher incidence of obesity, hypertension, metabolic syndrome, type 2 diabetes (T2D) and cardiovascular events[15].

Regarding cancer, all previous expertises agreed upon the fact that additional studies, especially human data, were needed[8–10]. In particular, experts have urged for a reevaluation by public health authorities of aspartame's role in cancer development[16,17], based on previous and recent findings in animal models[18–21], *in vitro* studies[22–26] and to a lesser extent on human data[2,27]. Indeed, to our

knowledge, no previous prospective cohort investigated the association of cancer risk with quantitative artificial sweetener intakes from all dietary sources, distinguishing the different types of sweeteners. Other artificial sweeteners also raise questions regarding their potential role in carcinogenesis based on *in vivo* studies[21,28].

So far, human-derived data have mostly investigated artificial sweeteners' intakes by using the overall consumption of artificially-sweetened beverages (ASB) as a proxy. A more precise assessment of exposure to artificial sweeteners from a broader range of ultra-processed products (e.g. flavored yoghurts, low-sugar snacks, ready-to-go meals, table-top sweeteners) appears necessary. Besides, since most previous epidemiological studies did not collect brand names of the products, data was lacking regarding the specific type of sweeteners consumed by the participants (e.g. aspartame, acesulfame-K, sucralose).

Thus, the objective of our study was to investigate the associations between intakes of artificial sweeteners (total and most consumed ones) and cancer risk (overall and by most frequent cancer sites) in the large-scale prospective NutriNet-Santé cohort, based on detailed dietary data including names/brands of industrial products.

METHODS

Study population and data collection

The NutriNet-Santé study is a web-based cohort dedicated to investigate the associations between nutrition and health[29]. Enrollment of participants from the French population was initiated in May 2009 and is still ongoing. The NutriNet-Santé volunteers are adults over 18 years old with Internet access recruited through extensive multimedia campaigns. Each participant is followed thanks to questionnaires available and regularly added in their personal account on the study website (https://etude-nutrinet-sante.fr). In particular, detailed information is collected at baseline and every year thereafter, through a 5-questionnaire kit, regarding health status (e.g. personal and family

history of diseases and drug use), anthropometric data (height, weight)[30,31], physical activity (validated seven-day assessment via the International Physical Activity Questionnaire [IPAQ][32]) lifestyle and sociodemographic characteristics[33] (e.g. sex, date of birth, educational level, occupation, smoking status, number of children) and diet (see below).

An electronic informed consent is provided by each participant. The NutriNet-Santé study, registered at ClinicalTrials.gov with number NCT03335644, is conducted according to the Declaration of Helsinki guidelines and is approved by the Institutional Review Board of the French Institute for Health and Medical Research (IRB-Inserm) and the "Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés" (CNIL n°908450/n°909216).

Dietary assessment

Dietary intakes are collected every six months by three non-consecutive 24h-dietary records, randomly assigned over 15 days (two week-days and one weekend-day). Participants declare all foods and beverages consumed during main meals and other eating occasions, they evaluate portion sizes thanks to validated photographs or standard serving containers[34]. Baseline dietary intakes were evaluated by averaging all 24h-dietary records provided during the first two years of follow-up (two records at least were needed to enter the study). Daily intakes of energy, alcohol, macro- and micronutrients were assessed thanks to the NutriNet-Santé food composition table (providing nutritional composition of <3500 items)[35]. Nutrient intakes from composite dishes were estimated according to usual French recipes as defined by nutrition professionals. Dietary energy under-reporters were identified by the basal metabolic rate and the Goldberg cut-off method[36], and excluded from the analyses. These 24h-dietary records were validated against an interview by a trained dietitian[37] and against blood and urinary biomarkers[38,39].

Artificial sweetener intakes

Artificial sweetener intakes were assessed through the 24h-dietary records in which brands and commercial names of industrial products are routinely collected, enabling to assess exposure to each

food additive, including artificial sweeteners. Briefly, presence or absence of each additive in each specific food product consumed was determined using 3 large-scale composition databases (the French food safety agency database Oqali[40], Open Food Facts [OFF][3] and Mintel's Global New Products Database [GNPD][41]). Date of consumption was considered and merged to the closest date of food composition information, to account for any product reformulation (dynamic matching). Quantitative doses of additives were then estimated by ≈2700 laboratory assays on different food matrices and completed with information for generic food categories provided by the European Food Safety Authority (EFSA) and the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)[42]. This methodology allowed us to assess exposure for the following artificial sweeteners: acesulfame-K (e950), aspartame (e951), cyclamates (e952), saccharin (e954), sucralose (e955), steviol glycosides (e960) and salt of aspartame-acesulfame (e962), all these artificial sweeteners were summed to calculate the variable "total artificial sweeteners". Besides, given the large number of non-consumers for some of those artificial sweeteners (<10% of consumers), specific analyses were performed on the most consumed ones in the cohort: aspartame, acesulfame-K and sucralose.

Cancer case ascertainment

Participants are asked to report all medications/treatment and major health events on the annual health questionnaire, a specific check-up questionnaire every six months, or at any time on their NutriNet-Santé account. Each cancer case reported is verified and validated by a physician expert, based on medical and anatomopathological reports provided by the participant or physicians and hospitals (contacted if necessary). In addition, the data are linked to the medico-administrative databases of the national health insurance system database (SNIIRAM) and the national mortality registry (CépiDC) to ensure completeness of morbidity and mortality information and to limit bias associated with unreported cases.

Cases are classified using the International Classification of Diseases, 10th revision[43]. In this study, all first primary cancers (except for basal cell carcinoma) diagnosed between inclusion and January

22nd 2021 were considered as cases. Obesity-related cancers are those for which obesity is involved in their etiology as recognized by the World Cancer Research Fund[44]: colorectal, stomach, liver, mouth, pharynx, larynx, esophageal, breast (with opposite associations between pre and postmenopause), ovarian, endometrial and prostate cancers.

Statistical analysis

Among participants who completed at least two dietary records, energy-under reporters, as well as those with prevalent cancer at baseline were excluded. In order to limit reverse causality bias (particularly sensitive in the context of substitution of sugar by artificial sweeteners), cancer cases diagnosed during the first two years of follow-up were also excluded from the analyses. A detailed flowchart is presented in **eFigure1**.

Since a substantial proportion of the population were non-consumers of artificial sweeteners, participants were divided into three groups: non-consumers, lower consumers and higher consumers, the later two being separated by the sex-specific median of consumption in the study population. Baseline characteristics were examined across categories of total artificial sweetener intake and were compared using ANOVA tests for continuous variables or χ^2 tests for categorical variables (**Table 1**). Associations between sweetener intake (all artificial sweeteners, aspartame, acesulfame-K and sucralose) and cancer risk (overall and by type) were assessed by Cox proportional hazard models with age modeled as the time-scale[45]. Specific cancer types considered in this study were breast and prostate (i.e. the most frequent cancer sites in women and men in France[46] and in the cohort) as well as the group of obesity-related cancers. Participants contributed person-time from their inclusion in the cohort until the date of cancer diagnosis, date of last follow-up, date of death, or January 22nd 2021, whichever occurred first. Cause-specific models were computed so that death and cancer events other than the one studied (for site-specific analyses) occurring during follow-up were handled as competing events. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated with the non-consumer group as the reference category. P for trend was obtained using the ordinal

score for each group (non-consumers: 1, lower consumers: 2, higher consumers: 3). The proportional hazards assumption of the Cox model was confirmed with the rescaled Schoenfeld-type residuals method (**eFigure2**). The linearity assumption was verified using restricted cubic spline functions[47] (**eFigure3**). Consumers (overall) versus non-consumers analyses were also tested. Missing values for any covariates were handled using the Multiple Imputation by Chained Equations (MICE) method[48] (15 imputed datasets) (**eMethod**). The main analyses were adjusted for the following covariates: sociodemographics (age [time-scale], sex [except for breast and prostate cancers analyses], educational level), lifestyle (physical activity [IPAQ[32]], smoking status, number of smoked cigarettes in pack-years), anthropometric characteristics (body mass index [BMI], height, percentage of weight gain during follow-up), personal and family medical history (prevalent type 1 or type 2 diabetes, family history of cancer), number of 24h-dietary records, and baseline intakes of energy and food groups and key nutrients for which a direct or indirect role in cancer etiology has been strongly suggested[44] (alcohol, sodium, saturated fatty acids (SFA), fiber, total sugar, whole-grain foods and dairy products). Breast cancer analyses were additionally adjusted for: age at menarche, age at first childbirth, number of biological children, baseline menopausal status, oral contraceptive use and hormonal treatment for menopause at baseline and during follow-up. Coding for these covariates is indicated in footnotes to **Table 2**. In analyses specific to one artificial sweetener, models were mutually adjusted for the total intake of all other artificial sweeteners.

Further analyses were conducted to investigate the associations with premenopausal and postmenopausal breast cancer cases separately (**eTable1**). Formal interactions between BMI ($</\geq 25$ kg/m^2) and each sweetener exposure (total, aspartame, acesulfame-K and sucralose, coded as 3 categories) were tested for all studied outcomes, by entering the product of the two variables in Cox models. A series of sensitivity analyses were performed to assess the robustness of the findings: restriction of the study population to participants with at least four 24h-dietary records or exclusion of participants with prevalent diabetes. Models with further adjustments for added sugar intakes,

sugary beverage consumption, proportion of ultra-processed foods in the diet, being on a weight-loss/calorie-restricted diet and for "Healthy" and "Western" dietary patterns (derived by Principal Component Analysis), instead of food groups were also tested (details presented in Supplementary Materials [**eTable2**]).

All tests were two-sided, and $P<0.05$ was considered statistically significant. The statistical analysis software SAS®, version 9.4 was used for analyses.

RESULTS

Descriptive characteristics

In total, 102,046 participants (78.5% women) were included in the analyses (detailed flowchart shown in **eFigure1**). Average age at baseline was 42.1±14.5y. Average number of 24h-dietary records per participant was 5.5 (SD=3.0). Artificial sweeteners were consumed by 36.9% of the participants. Table 1 shows baseline characteristics of the study population by categories of total sweetener intake. Compared to non-consumers (unadjusted descriptive comparisons), higher consumers tended to be more often women, younger, smokers, less physically active, more educated and more likely to have prevalent diabetes. They had lower energy, alcohol, saturated fatty acids, fiber, fruit and vegetable and whole-grain food intakes and higher intakes of sodium, total sugar, dairy products, sugary foods and drinks and unsweetened non-alcoholic beverages. The main artificial sweetener was aspartame contributing to 58% of intakes, followed by acesulfame-K (28%) and sucralose (10%) (**Figure 1**). They were respectively consumed by 52%, 39% and 16% of the study population. All participants' intakes of aspartame and acesulfame-K were below the ADIs of 40 mg/kg body weight/d and 9 mg/kg bw/d, respectively; only 5 participants exceeded the ADI of 15 mg/kg bw/d for sucralose[6]. Soft drinks with no added sugars, table-top sweeteners and yogurt/cottage cheese were the main contributors to total artificial sweeteners, accounting for 53%, 30% and 8% of intakes, respectively (**Figure 2**).

Associations between intakes of artificial sweeteners and cancer risk

During follow-up (708,075 person-years, median follow-up time=7.8y, interquartile range=4.8-9.4y), 2,527 incident cancer cases were diagnosed, (among which 723 breast, 297 prostate and 1,509 obesity-related cancers). Average age at diagnosis was 60.6±12.2y.

Artificial sweetener intake was positively associated with the risk of overall cancer (Table 2): hazard ratio (HR) for higher consumers versus non-consumers = 1.12; 95% Confidence Interval = 1.00–1.25; P-for-trend=0.005. In particular, higher cancer risks were observed for acesulfame-K (HR=1.18 [1.04–1.34] P=0.003) and aspartame (HR=1.20 [1.05–1.38] P=0.001). Similarly, increased risks were observed for breast cancer (HR=1.25 [1.02–1.53] P=0.01, HR=1.39 [1.11–1.74] P=0.003 and HR=1.33 [1.05–1.69] P=0.007 for artificial sweeteners, acesulfame-K and aspartame, respectively) and obesity-related cancers (HR=1.16 [1.00–1.33] P=0.02, HR=1.23 [1.04–1.45] P=0.01 and HR=1.22 [1.02–1.45] for artificial sweeteners, acesulfame-K and aspartame, respectively). Associations were consistent in the non-consumers vs. consumers analyses (Table 2). Analyses conducted among pre- and postmenopausal women distinctively showed that the associations with breast cancers tended to be more pronounced in postmenopausal women (eTable1). No association was found with prostate cancer (Table 2). No interaction was detected with BMI (all P>0.05, data not tabulated). Results remained similar in all sensitivity analyses (eTable2).

DISCUSSION

Main findings

Results from this cohort study suggest a positive association between the intake of artificial sweeteners, more specifically acesulfame-K and aspartame and cancer risk (all sites, breast and obesity-related).

Comparison with epidemiological literature

To our knowledge no previous prospective cohort has directly investigated the association between quantitative artificial sweetener intakes per se, distinguishing the different types of sweeteners, from the whole diet and cancer risk. However, some proxies were used. Aspartame intake was assessed through artificially-sweetened beverages in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort[27] and no association with hematopoietic and brain cancers was revealed. Intakes through table top sweeteners added by participants was additionally considered in two-large scale American cohorts (the Nurses' Health Study [NHS] and the Health Professionals Follow-Up Study [HPFS])[2] and in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort (CSP-II)[49]. Results from these studies were conflicting, McCullough et al. found no associations with non-Hodgkin lymphoma (NHL) in the CSP-II cohort (1196 cases, HR=1.02 [0.84–1.24], *P*-trend=0.7)[49]. In contrast, Schernhammer et al.[2], who adjusted their model for various additional dietary factors (e.g. total sugar, fruit and vegetable, saturated fat) found increased risks among male participants for NHL (1,324 cases, $HR_{\text{for highest quintile versus lowest}}$ = 1.64 [1.17–2.29], *P*-trend=0.002) and multiple myeloma (285 cases, HR=3.36 [1.38–8.19], *P*-trend=0.05). Other studies did not investigate artificial sweeteners but the whole group of ASB in mL or servings per day. A systematic review and meta-analysis of sweet beverages and risk for different cancer sites published in 2021[50] did not have enough studies on ASB, authors were only able to study pancreatic cancer for which they found a positive, although non-significant, trend. Likewise, previous analyses from the NutriNet-Santé cohort did not detect an association between ASB and cancer risk[51]. However, ASB have recently been investigated within the Melbourne Collaborative Cohort Study, revealing a positive association with cancers not related to obesity[52] (4789 cases, $HR_{\text{>1/day vs. never or <1/month}}$ = 1.23 [1.02–1.48]) but not with obesity-related cancers[53]. Evaluating sweetener intake through ASB might however not be sufficient to detect their role in cancer development, since many other foods are also vector of artificial sweeteners (e.g. breakfast cereals, yogurts, ice creams, table-top sweeteners). Various associations were found between

artificial sweeteners or ASB and a wide range of cancer locations in several case-control studies, however, caution is needed in the interpretation due to potential reverse causality bias[54–59]. Several randomized control trials have tested the effect of artificial sweeteners on health parameters such as body weight, BMI, glycemic control and eating behavior[12]. But none, to our knowledge, has considered cancer as a primary or secondary outcome.

Mechanistic plausibility from experimental studies

Carcinogenicity of artificial sweeteners has long been suspected based on several *in vitro* and *in vivo* experimental results. Some results obtained in rodent models suggested that aspartame was associated with higher risks of different cancers (lymphomas and leukemias[18–20], hepatocellular and alveolar/bronchiolar carcinomas[60]) at dose levels comparable to which humans can be exposed. Although these findings have been controversial[61] they have been recently confirmed in rats[17,62], supporting the need for an updated evaluation of aspartame's carcinogenicity and acceptable daily intake. Aspartame's toxicity has also been investigated in several *in vitro* studies[22–26], suggesting its carcinogenicity[22], potentially through mechanisms related to inflammation, angiogenesis and apoptosis[26]. Exposure to aspartame was observed to suppress apoptosis in cancer cells[24] and to promote reactive oxygen species[23] and DNA damage[23]. In addition, Soffritti's team more recently showed that sucralose increased the risk of malignant tumors and hematopoietic neoplasia in mice[28]. An *in vivo* study found that acesulfame-K and saccharin elicited even more DNA damage than aspartame[21]. Last, Suez et al. revealed non-caloric artificial sweeteners' (saccharin, sucralose and aspartame) implication in the modification of gut microbiota (induction of dysbiosis and glucose intolerance in mice and in healthy human subjects)[63], which in turn might be involved in the development of some cancers[64].

Strengths and limitations

Beyond its prospective design and large sample size, one major strength of our study is its detailed assessment of exposure to artificial sweeteners at the individual level[65]. The repeated 24h-dietary

records allowed us to collect precise information on the consumption of industrial products including their commercial brand/names. This consumption data was merged with several large databases (OFF, Oqali and GNPD) and results from thousands of laboratory assays in food matrixes. Besides, a dynamic matching considering the date of consumption to select the most appropriate composition data reduced potential bias due to reformulations. Thus, total sweetener intakes by other sources than just artificially sweetened beverages could be considered.

However, several limitations should be acknowledged. First, caution must be taken in extrapolating the results to the whole adult French population. As generally observed in volunteer-based cohorts, participants of the NutriNet-Santé study were more likely to be women, to have health-conscious behaviors (diet and lifestyle) and higher educational and socio-professional levels[66]. This may have led to different levels of sweetener intakes compared to those consumed in the general population. In fact, the French food safety authority (ANSES) estimated that nearly 70% of the population were exposed to artificial sweeteners[10], whereas our study sample had only 36.9% of consumers. In addition, quantitative levels of sweetener intakes in this study were below those estimated for the general French population[10] and published values of sweetener intakes in nationally representative samples in France, Italy, UK and Ireland[67] and around the world[68]. Among consumers, aspartame, acesulfame-K and sucralose were consumed at an average of 0.53-0.40 (women-men), 0.21-0.18 and 0.18-0.15 mg/kg of body weight per day in the NutriNet-Santé cohort, while estimations were 0.81-1.08, 0.44-0.61 and 0.39-0.47 mg/kg bw in the general French population[10]. This suggests that the associations observed among NutriNet-Santé participants may be underestimated compared to those that would be observed in the general population with a broader range of exposure. In particular, the absence of a relationship between sucralose intake and cancer risk in this study should be considered with caution since exposure to sucralose was very low compared to those of aspartame and acesulfame-K. Next, the limited number of cases prevented us from studying associations for other cancer sites (e.g. pancreatic, ovarian, endometrial, kidney, liver, bladder) than the main ones

presented here. Last, causal links could not be established by this unique study, in particular, residual confounding bias cannot be entirely ruled out, although the wide range of adjustment factors accounted for in main and sensitivity analyses models limited this risk.

Conclusion

This large-scale prospective study suggests associations between artificial sweeteners, especially acesulfame-K and aspartame and cancer risk, more specifically breast and obesity-related cancers. These results need to be replicated in other large-scale prospective cohorts and underlying mechanisms clarified by experimental studies. Artificial sweeteners are present in thousands of food and beverage references worldwide[3] and are consumed by millions of citizens and patients daily. Our findings provide important and novel information to address the controversies about their potential adverse health effects and are especially relevant in the context of the ongoing in-depth re-evaluation of artificial sweeteners by the European Food Safety Authority and other agencies globally.

Acknowledgements
We thank Thi Hong Van Duong, Régis Gatibelza, Jagatjit Mohinder and Aladi Timera (computer scientists); Julien Allegre, Nathalie Arnault, Laurent Bourhis, Nicolas Dechamp (data-manager/statisticians); Sandrine Kamdem (health event validator); Maria Gomes (Nutrinaute support) for their technical contribution to the NutriNet-Santé study.
We thank all the volunteers of the NutriNet-Santé cohort.

Contributorship statement and guarantor
The authors' contributions were as follows – CD, EC, BS, MDT and MT: designed the study; EC, NDP, YE, FSE, CA, ADS, RL, SG developed the additives composition database and matched consumption/composition data. CA coordinated dietitian work, FSE, data management work, NDP, YE global technical work. NDP, YE, EC, MT supervised this technical work; CD: performed statistical analysis; EC, BS, MDT and MT supervised statistical analysis; CD: drafted the manuscript; MT: supervised the writing; All authors: contributed to the data interpretation and revised each draft for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript. CD and MT had full access to all the data in the study, MT takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, she is the guarantor. The corresponding author (CD) attests that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted.

Transparency statement
Dr Touvier (the guarantor) affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned have been explained.

Copyright/license for publication statement
The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, a worldwide license to the Publishers and its licensees in perpetuity, in all forms, formats and media (whether known now or created in the future), to i) publish, reproduce, distribute, display and store the Contribution, ii) translate the Contribution into other languages, create adaptations, reprints, include within collections and create summaries, extracts and/or, abstracts of the Contribution, iii) create any other derivative work(s) based on the Contribution, iv) to exploit all subsidiary rights in the Contribution, v) the inclusion of electronic links from the Contribution to third party material where-ever it may be located; and, vi) license any third party to do any or all of the above. The default license, a CC BY NC license, is needed.

Data sharing statement
Researchers from public institutions can submit a collaboration request including information on the institution and a brief description of the project to collaboration@etude-nutrinet-sante.fr. All requests will be reviewed by the steering committee of the NutriNet-Santé study. If the collaboration is accepted, a data access agreement will be necessary and appropriate authorizations from the competent administrative authorities may be needed. In accordance with existing regulations, no personal data will be accessible.

Funding statement and statement of the independence of researchers from funders
The NutriNet-Santé study was supported by the following public institutions: Ministère de la Santé, Santé Publique France, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM) and Université Sorbonne Paris Nord. CD was supported by a grant from the French National Cancer Institute (INCa, grant #2019-158). EC was supported by a Doctoral Fellowship from Université Sorbonne Paris Nord – Galilée Doctoral School. This project has received funding from the European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (grant agreement No 864219), the French National Cancer Institute (INCa_14059), the French Ministry of Health (arrêté 29.11.19) and the IdEx Université de

Paris (ANR-18-IDEX-0001). This project was awarded the NACRe (French network for Nutrition And Cancer Research) Partnership Label. Researchers were independent from funders. Funders had no role in the study design, the collection, analysis, and interpretation of data, the writing of the report, and the decision to submit the article for publication.

Patient involvement statement

The research question developed in this article corresponds to a concern expressed by some participants involved in the NutriNet-Santé cohort, and of the public in general. Participants in the study are thanked in the Acknowledgements section. The results of the present study will be disseminated to the NutriNet-Santé participants through the cohort website, public seminars and a press release.

IARC disclaimer:

Where authors are identified as personnel of the International Agency for Research on Cancer / World Health Organization, the authors alone are responsible for the views expressed in this article and they do not necessarily represent the decisions, policy or views of the International Agency for Research on Cancer / World Health Organization.

REFERENCES

1. WHO. *Guideline: Sugars Intake for Adult and Children*. World Health Organization; 2015. http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=2033879

2. Schernhammer ES, Bertrand KA, Birmann BM, Sampson L, Willett WC, Feskanich D. Consumption of artificial sweetener– and sugar-containing soda and risk of lymphoma and leukemia in men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;96(6):1419-1428. doi:10.3945/ajcn.111.030833

3. Open Food Facts. Accessed October 22, 2020. https://world.openfoodfacts.org/discover

4. Mooradian AD, Smith M, Tokuda M. The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: A narrative review. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2017;18:1-8. doi:10.1016/j.clnesp.2017.01.004

5. Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners – a review. *J Food Sci Technol*. 2014;51(4):611-621. doi:10.1007/s13197-011-0571-1

6. *Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 Amnding Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliamant and of the Council by Establishing a Union List of Food Additives*. Vol 295.; 2013:177. http://data.europa.eu/eli/reg/2011/1129/2013-11-21

7. US Food and Drug Administration. Food Additives & Ingredients - Food Additive Status List. Published 2018. Accessed November 5, 2018. https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm091048.htm

8. NCI. Artificial Sweeteners and Cancer. National Cancer Institute. Published August 18, 2005. Accessed April 21, 2021. https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/diet/artificial-sweeteners-fact-sheet

9. WCRF. Myths and controversies about what causes cancer. World Cancer Research Fund. Published January 18, 2017. Accessed April 21, 2021. https://www.wcrf-uk.org/uk/preventing-cancer/cancer-risk-factors/myths-and-controversies-about-what-causes-cancer

10. Anses. *Evaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses*. Anses; 2015:126. Accessed February 12, 2021. https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0161Ra.pdf

11. European Food Safety Authority (EFSA). Outcome of thepublic consultation on a draft protocolfor the assessment of hazard identification and characterisation of sweeteners. *EFSA Supporting Publications*. 2020;17(2):1803E. doi:https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2020.EN-1803

12. Toews I, Lohner S, Gaudry DK de, Sommer H, Meerpohl JJ. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2019;364:k4718. doi:10.1136/bmj.k4718

13. Laviada-Molina H, Molina-Segui F, Pérez-Gaxiola G, et al. Effects of nonnutritive sweeteners on body weight and BMI in diverse clinical contexts: Systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2020;21(7):e13020. doi:https://doi.org/10.1111/obr.13020

14. Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The Impact of Artificial Sweeteners on Body Weight Control and Glucose Homeostasis. *Front Nutr*. 2021;7. doi:10.3389/fnut.2020.598340

15. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ*. 2017;189(0820-3946 (Linking)):E929-E939. doi:10.1503/cmaj.161390

16. Soffritti M, Padovani M, Tibaldi E, Falcioni L, Manservisi F, Belpoggi F. The carcinogenic effects of aspartame: The urgent need for regulatory re-evaluation. *American Journal of Industrial Medicine*. 2014;57(4):383-397. doi:https://doi.org/10.1002/ajim.22296

17. Landrigan PJ, Straif K. Aspartame and cancer - new evidence for causation. *Environ Health*. 2021;20(1):42. doi:10.1186/s12940-021-00725-y

18. Soffritti M, Belpoggi F, Esposti DD, Lambertini L. Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *European Journal of Oncology*. 2005;10:107-116.

19. Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L, Tibaldi E, Rigano A. First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect*. 2006;114(3):379-385. doi:10.1289/ehp.8711

20. Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti DD, Lauriola M. Life-Span Exposure to Low Doses of Aspartame Beginning during Prenatal Life Increases Cancer Effects in Rats. *Environ Health Perspect*. 2007;115(9):1293-1297. doi:10.1289/ehp.10271

21. Bandyopadhyay A, Ghoshal S, Mukherjee A. Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin. *Drug Chem Toxicol*. 2008;31(4):447-457. doi:10.1080/01480540802390270

22. Maghiari AL, Coricovac D, Pinzaru IA, et al. High Concentrations of Aspartame Induce Pro-Angiogenic Effects in Ovo and Cytotoxic Effects in HT-29 Human Colorectal Carcinoma Cells. *Nutrients*. 2020;12(12):3600. doi:10.3390/nu12123600

23. Pandurangan M, Enkhtaivan G, Kim DH. Cytotoxic effects of aspartame on human cervical carcinoma cells. *Toxicol Res (Camb)*. 2015;5(1):45-52. doi:10.1039/c5tx00269a

24. Pandurangan M, Enkhtaivan G, Mistry B, Chandrasekaran M, Noorzai R, Kim DH. Investigation of role of aspartame on apoptosis process in HeLa cells. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2016;23(4):503-506. doi:10.1016/j.sjbs.2015.06.001

25. Çadirci K, Özdemir Tozlu Ö, Türkez H, Mardinoğlu A. The in vitro cytotoxic, genotoxic, and oxidative damage potentials of the oral artificial sweetener aspartame on cultured human blood cells. *Turk J Med Sci*. 2020;50(2):448-454. doi:10.3906/sag-2001-113

26. Alleva R, Borghi B, Santarelli L, et al. In vitro effect of aspartame in angiogenesis induction. *Toxicology in Vitro*. 2011;25(1):286-293. doi:10.1016/j.tiv.2010.09.002

27. Lim U, Subar AF, Mouw T, et al. Consumption of aspartame-containing beverages and incidence of hematopoietic and brain malignancies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(9):1654-1659. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0203

28. Soffritti M, Tibaldi E, Manservisi F, et al. Sucralose administered in feed, beginning prenatally through lifespan, induces hematopoietic neoplasias in male swiss mice. *Int J Occup Environ Health*. 2016;22(1):7-17. doi:10.1080/10773525.2015.1106075

29. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, et al. The Nutrinet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public Health*. 2010;10:242. doi:10.1186/1471-2458-10-242

30. Lassale C, Peneau S, Touvier M, et al. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Sante study. *J Med Internet Res*. 2013;15(1438-8871 (Electronic)):e152. doi:10.2196/jmir.2575

31. Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, et al. Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(1573-7284 (Electronic)):287-296.

32. Craig CL, Marshall AL, SjÖstrÖm M, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country Reliability and Validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-1395. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB

33. Vergnaud AC, Touvier M, Mejean C, et al. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Sante study. *Int J Public Health*. 2011;(1661-8564 (Electronic)). doi:10.1007/s00038-011-0257-5

34. le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, et al. Validation du Manuel-photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. *Cah Nutr Diet*. 1996;31:158-164.

35. Etude NutriNet-Santé. *Table de composition des aliments*. Economica; 2013.

36. Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *IntJObesRelat Metab Disord*. 2000;24(0307-0565 (Print)):1119-1130.

37. Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *BrJNutr*. 2011;105(1475-2662 (Electronic)):1055-1064. doi:10.1017/S0007114510004617

38. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr*. 2015;113(1475-2662 (Electronic)):953-962. doi:10.1017/S0007114515000057

39. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, et al. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(2212-2672 (Print)):427-438. doi:10.1016/j.jand.2015.09.017

40. OQALI - Home page. Accessed October 22, 2020. https://www.oqali.fr/oqali_eng/

41. GNPD - Banque de données mondiale de nouveaux produits, suivi des tendances nouveaux produits et innovations. Accessed October 22, 2020. https://www.gnpd.com/sinatra/anonymous_frontpage/

42. *Codex General Standard for Food Additives (GSFA, Codex STAN 192-1995)*. Codex Alimentarius Commission; 2018. Accessed September 19, 2018. http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCODEX%2BSTAN%2B192-1995%252FCXS_192e.pdf

43. WHO. *ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. World Health Organization; 2011.

44. WCRF/AICR. Continuous Update Project Expert Report 2018. Recommendations and public health and policy implications. Published online 2018:92.

45. Thiébaut ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med*. 2004;23(24):3803-3820. doi:10.1002/sim.2098

46. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492

47. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med*. 2010;29(9):1037-1057. doi:10.1002/sim.3841

48. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*. 2009;338:b2393.

49. McCullough ML, Teras LR, Shah R, Diver WR, Gaudet MM, Gapstur SM. Artificially and sugar-sweetened carbonated beverage consumption is not associated with risk of lymphoid neoplasms in older men and women. *J Nutr*. 2014;144(12):2041-2049. doi:10.3945/jn.114.197475

50. Llaha F, Gil-Lespinard M, Unal P, de Villasante I, Castañeda J, Zamora-Ros R. Consumption of Sweet Beverages and Cancer Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2021;13(2):516. doi:10.3390/nu13020516

51. Chazelas E, Srour B, Desmetz E, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*. 2019;366:l2408. doi:10.1136/bmj.l2408

52. Bassett JK, Milne RL, English DR, Giles GG, Hodge AM. Consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and risk of cancers not related to obesity. *International Journal of Cancer*. 2020;146(12):3329-3334. doi:https://doi.org/10.1002/ijc.32772

53. Hodge AM, Bassett JK, Milne RL, English DR, Giles GG. Consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and risk of obesity-related cancers. *Public Health Nutrition*. Published online February 21, 2018:1-9. doi:10.1017/S1368980017002555

54. R. Bunin G, Kushi LH, Gallagher PR, Rorke-Adams LB, McBride ML, Cnaan A. Maternal Diet During Pregnancy and its Association with Medulloblastoma in Children: A Children's Oncology Group Study (United States). *Cancer Causes Control*. 2005;16(7):877-891. doi:10.1007/s10552-005-3144-7

55. Gallus S, Scotti L, Negri E, et al. Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case–control studies. *Annals of Oncology*. 2007;18(1):40-44. doi:10.1093/annonc/mdl346

56. Bosetti C, Gallus S, Talamini R, et al. Artificial Sweeteners and the Risk of Gastric, Pancreatic, and Endometrial Cancers in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(8):2235-2238. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0365

57. Chan JM, Wang F, Holly EA. Sweets, sweetened beverages, and risk of pancreatic cancer in a large population-based case–control study. *Cancer Causes Control*. 2009;20(6):835-846. doi:10.1007/s10552-009-9323-1

58. Andreatta MM, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR, Navarro A. Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina. *Preventive Medicine*. 2008;47(1):136-139. doi:10.1016/j.ypmed.2008.03.015

59. Singh N, Singh Lubana S, Arora S, Sachmechi I. A Study of Artificial Sweeteners and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Med Res*. 2020;12(8):492-498. doi:10.14740/jocmr4258

60. Soffritti M, Belpoggi F, Manservigi M, et al. Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *American Journal of Industrial Medicine*. 2010;53(12):1197-1206. doi:https://doi.org/10.1002/ajim.20896

61. Gift Jeffrey S., Caldwell Jane C., Jinot Jennifer, Evans Marina V., Cote Ila, Vandenberg John J. Scientific Considerations for Evaluating Cancer Bioassays Conducted by the Ramazzini Institute. *Environmental Health Perspectives*. 2013;121(11-12):1253-1263. doi:10.1289/ehp.1306661

62. Tibaldi E, Gnudi F, Panzacchi S, et al. Identification of aspartame-induced haematopoietic and lymphoid tumours in rats after lifetime treatment. *Acta Histochem*. 2020;122(5):151548. doi:10.1016/j.acthis.2020.151548

63. Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014;514(7521):181-186. doi:10.1038/nature13793

64. Huybrechts I, Zouiouich S, Loobuyck A, et al. The Human Microbiome in Relation to Cancer Risk: A Systematic Review of Epidemiologic Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(10):1856-1868. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-0288

65. Chazelas E, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, et al. Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort. *In press*. Published online 2021.

66. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, et al. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Sante e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. *JEpidemiolCommunity Health*. 2015;69(1470-2738 (Electronic)):893-898. doi:10.1136/jech-2014-205263

67. Vin K, Connolly A, McCaffrey T, et al. Estimation of the dietary intake of 13 priority additives in France, Italy, the UK and Ireland as part of the FACET project. *Food Additives & Contaminants: Part A*. 2013;30(12):2050-2080. doi:10.1080/19440049.2013.851417

68. Martyn D, Darch M, Roberts A, et al. Low-/No-Calorie Sweeteners: A Review of Global Intakes. *Nutrients*. 2018;10(3). doi:10.3390/nu10030357

Table 1. Baseline characteristics of the study population, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 102,046)[1]

Characteristics	All participants	Categories of artificial sweetener intakes[2]			*P* Value[3]
		Non-consumers	Low consumers	High consumers	
Number of participants (%)	102,046	64,396 (63,1)	18,825 (18,4)	18,825 (18,4)	
Age, years (mean (SD))	42.11 (14.47)	42.71 (14.67)	42 (14.52)	40.2 (13.53)	<0.0001
Female sex	80,151 (78.54)	49,027 (76.13)	15,562 (82.67)	15,562 (82.67)	<0.0001
Height, cm (mean (SD))	166.92 (8.18)	167.24 (8.28)	166.17 (7.94)	166.61 (8.00)	<0.0001
Body mass index, kg/m^2 (mean (SD))	23.68 (4.48)	23.28 (4.17)	23.78 (4.48)	24.96 (5.21)	<0.0001
Family history of cancer	38,526 (37.75)	24,331 (37.78)	7,391 (39.26)	6,804 (36.14)	<0.0001
Prevalent type 1 or type 2 diabetes	1,829 (1.79)	823 (1.28)	377 (2.00)	629 (3.34)	<0.0001
Education level					<0.0001
No	17,848 (17.49)	11,381 (17.67)	3,231 (17.16)	3,236 (17.19)	
Yes, <2 years	17,794 (17.44)	11,200 (17.39)	3,272 (17.38)	3,322 (17.65)	
Yes, ≥2 years	66,404 (65.07)	41,815 (64.93)	12,322 (65.46)	12,267 (65.16)	
Smoking status					<0.0001
Current	17,847 (17.49)	11,124 (17.27)	2,884 (15.32)	3,839 (20.39)	
Former	32,658 (32.00)	20,348 (31.60)	5,966 (31.69)	6,344 (33.70)	
Never	51,541 (50.51)	32,924 (51.13)	9,975 (52.99)	8,642 (45.91)	
Physical activity level[4]					<0.0001
Low	21,278 (20.85)	13,061 (20.28)	4,028 (21.40)	4,189 (22.25)	
Moderate	37,857 (37.10)	23,727 (36.85)	7,258 (38.56)	6,872 (36.50)	
High	28,741 (28.16)	18,750 (29.12)	5,039 (26.77)	4,952 (26.31)	
Number of biological children (mean (SD))	1.28 (1.28)	1.32 (1.31)	1.25 (1.23)	1.18 (1.21)	<0.0001
Menopausal or peri-menopausal	28,556 (35.49)	17,931 (36.45)	5,915 (37.84)	4,710 (30.13)	<0.0001
Hormonal treatment for menopause[5]	3,451 (4.29)	2,043 (4.15)	734 (4.70)	674 (4.31)	0.0141
Oral contraception[6]	22,964 (28.54)	13,038 (26.5)	4,735 (30.29)	5,191 (33.2)	<0.0001
Energy intake without alcohol, kcal/d (mean (SD))	1901.47 (471.93)	1912.91 (478.98)	1894.79 (435.61)	1869.03 (480.85)	<0.0001
Alcohol intake, g/d (mean (SD))	7.78 (11.86)	8.1 (12.3)	7.61 (11.04)	6.87 (11.03)	<0.0001
SFA intake, g/d (mean (SD))	33.21 (12.2)	33.57 (12.36)	33.22 (11.25)	31.95 (12.47)	<0.0001

Sodium intake, mg/d (mean (SD))	2718.86 (892.17)	2708.94 (905.4)	2727.7 (826.05)	2743.95 (909.52)	<0.0001
Dietary fiber intake, g/d (mean (SD))	19.47 (7.26)	19.82 (7.56)	19.02 (6.32)	18.75 (7.03)	<0.0001
Total sugar intake, g/d (mean (SD))	93.48 (33.49)	92.94 (33.88)	95.44 (31.02)	93.37 (34.41)	<0.0001
Added sugar intake, g/d (mean (SD))	36.31 (23.95)	38.38 (23.76)	40.13 (22.70)	37.89 (25.71)	<0.0001
Sugary drinks, ml/d (mean (SD))	48.09 (107.55)	42.96 (103.99)	55.66 (99.14)	58.09 (125.01)	<0.0001
Fruit and vegetable intake, g/d (mean (SD))	404.68 (220.61)	408.66 (223.2)	398.77 (198.31)	396.97 (232.27)	<0.0001
Whole-grain food intake, g/d (mean (SD))	34.43 (46.5)	35.96 (49.65)	31.66 (38.98)	31.95 (41.81)	<0.0001
Dairy product intake, g/d (mean (SD))	196.46 (148.75)	183.53 (145.23)	202.73 (138.05)	234.38 (163.34)	<0.0001
Ultra-processed foods intake, % of the diet in g/d (mean (SD))	17.47 (9.98)	16.04 (9.17)	17.50 (8.73)	22.32 (12.07)	<0.0001
Weight-loss diet during the first two years of follow-up	17,426 (17.08)	7,679 (11.92)	3,604 (19.14)	6,143 (32.63)	<0.0001
Artificial sweetener intake, mg/d (mean (SD))	16.07 (49.80)	0.00 (0.00)	7.62 (5.05)	79.47 (91.90)	<0.0001
Aspartame (e951) intake, mg/d (mean (SD))	9.35 (31.88)	0.00 (0.00)	3.24 (4.06)	47.45 (60.87)	<0.0001
Acesulfame-K (e950) intake, mg/d (mean (SD))	4.65 (15.17)	0.00 (0.00)	2.74 (2.86)	22.44 (29.06)	<0.0001
Sucralose (e955) intake, mg/d (mean (SD))	1.58 (16.21)	0.00 (0.00)	1.09 (1.99)	7.49 (37.09)	<0.0001

[1]Values are numbers (percentages) unless stated otherwise. 1 kcal = 4.18 kJ = 0.00418 MJ. IPAQ: International Physical Activity Questionnaire.
[2] Categories of consumption were defined as: non-consumers; lower consumers and higher consumers; separated by the sex-specific median among consumers, i.e. 17.35 mg/d in men and 19.00 mg/d in women.
[3]*P* values for crude comparison between the three categories of sweetener intake by ANOVA or $\chi 2$ test where appropriate.
[4]Available for 87,876 participants, categorized into high, moderate, and low categories according to IPAQ guidelines.
[5]Among menopausal women.
[6]Among non-menopausal women.

Table 2. Association between total artificial sweeteners, acesulfame-K, aspartame and sucralose intakes (mg/d) and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (*n* = 102,046)[1]

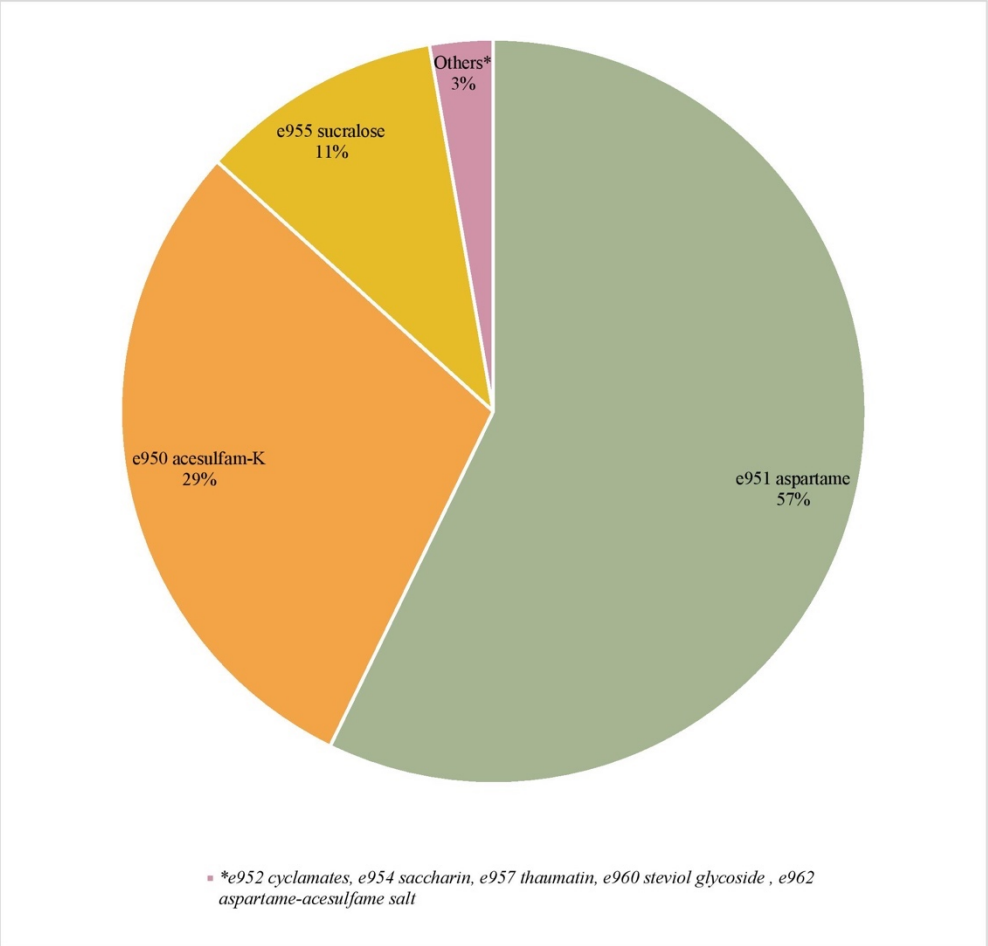
Cancer site	Exposure		Non-consumers	Consumers	*P*-trend	Non-consumers	Lower consumers[2]	Higher consumers[2]	*P*-trend
All cancers	Total sweeteners (mg/d)	Participants / Incident cases	64,396 / 1,508	37,650 / 1,019		64,396 / 1,508	18,825 / 584	18,825 / 435	
		HR (95% CI)	1	1.17 (1.07, 1.27)	0.0003	1	1.20 (1.09, 1.33)	1.12 (1.00, 1.25)	0.005
	Aspartame (mg/d)	Participants / Incident cases	73,599 / 1,729	28,447 / 798		73,599 / 1,729	14,216 / 513	14,231 / 285	
		HR (95% CI)	1	1.18 (1.08, 1.29)	0.0003	1	1.17 (1.05, 1.29)	1.20 (1.05, 1.38)	0.001
	Acesulfame-K (mg/d)	Participants / Incident cases	67,149 / 1,574	34,897 / 953		67,149 / 1,574	17,456 / 579	17,441 / 374	
		HR (95% CI)	1	1.15 (1.06, 1.25)	0.001	1	1.14 (1.03, 1.26)	1.18 (1.04, 1.34)	0.003
	Sucralose (mg/d)	Participants / Incident cases	88,164 / 2,170	13,882 / 357		88,164 / 2,170	6,848 / 211	7,034 / 146	
		HR (95% CI)	1	1.02 (0.91, 1.14)	0.8	1	1.03 (0.89, 1.19)	0.98 (0.82, 1.16)	1
Breast cancer	Total sweeteners (mg/d)	Participants / Incident cases	49,196 / 394	31,267 / 327		49,196 / 394	15,633 / 181	15,634 / 146	
		HR (95% CI)	1	1.24 (1.06, 1.44)	0.007	1	1.23 (1.02, 1.47)	1.25 (1.02, 1.53)	0.01
	Aspartame (mg/d)	Participants / Incident cases	56,537 / 463	23,926 / 258		56,537 / 463	11,962 / 157	11,964 / 101	
		HR (95% CI)	1	1.25 (1.07, 1.47)	0.006	1	1.23 (1.01, 1.49)	1.33 (1.05, 1.69)	0.007
	Acesulfame-K (mg/d)	Participants / Incident cases	51,395 / 413	29,068 / 308		51,395 / 413	14,547 / 175	14,521 / 133	
		HR (95% CI)	1	1.24 (1.06, 1.44)	0.007	1	1.19 (0.99, 1.43)	1.39 (1.11, 1.74)	0.003
	Sucralose (mg/d)	Participants / Incident cases	68,971 / 599	11,492 / 122		68,971 / 599	5,651 / 69	5,841 / 53	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.89, 1.33)	0.4	1	1.07 (0.83, 1.38)	1.10 (0.82, 1.47)	0.4
Prostate cancer	Total sweeteners (mg/d)	Participants / Incident cases	15,467 / 206	6,583 / 91		15,467 / 206	3,291 / 52	3,292 / 39	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.86, 1.44)	0.4	1	1.07 (0.79, 1.46)	1.18 (0.83, 1.68)	0.3
	Aspartame (mg/d)	Participants / Incident cases	17,376 / 228	4,674 / 69		17,376 / 228	2,337 / 50	2,337 / 19	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.83, 1.45)	0.5	1	1.15 (0.82, 1.60)	1.16 (0.70, 1.92)	0.4
	Acesulfame-K (mg/d)	Participants / Incident cases	16,031 / 211	6,019 / 86		16,031 / 211	3,009 / 54	3,010 / 32	
		HR (95% CI)	1	1.12 (0.87, 1.45)	0.4	1	1.09 (0.79, 1.49)	1.41 (0.94, 2.13)	0.1
	Sucralose (mg/d)	Participants / Incident cases	19,582 / 268	2,468 / 29		19,582 / 268	1,234 / 17	1,234 / 12	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.65, 1.42)	0.8	1	0.85 (0.52, 1.39)	1.24 (0.69, 2.23)	0.8
Obesity-related cancers	Total sweeteners (mg/d)	Participants / Incident cases	64,578 / 909	37,785 / 600		64,578 / 909	18,891 / 333	18,894 / 267	
		HR (95% CI)	1	1.14 (1.02, 1.27)	0.02	1	1.12 (0.99, 1.28)	1.16 (1.00, 1.33)	0.02
	Aspartame (mg/d)	Participants / Incident cases	73,812 / 1,034	28,551 / 475		73,812 / 1,034	14,274 / 308	14,277 / 167	
		HR (95% CI)	1	1.17 (1.04, 1.31)	0.008	1	1.15 (1.00, 1.31)	1.22 (1.02, 1.45)	0.01
	Acesulfame-K (mg/d)	Participants / Incident cases	67,337 / 941	35,026 / 568		67,337 / 941	17,519 / 341	17,507 / 227	
		HR (95% CI)	1	1.14 (1.03, 1.28)	0.02	1	1.11 (0.97, 1.26)	1.23 (1.04, 1.45)	0.01

	Sucralose (mg/d)	Participants / Incident cases	88,427 / 1,306	13,936 / 203		88,427 / 1,306	6,871 / 121	7,065 / 82	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.83, 1.12)	0.6	1	0.97 (0.80, 1.17)	0.93 (0.74, 1.17)	0.5

[1]Median follow-up times for overall, breast, prostate and obesity-related cancers were, respectively, 7.8, 7.7, 8.8 and 7.7 y. Person-years were, respectively 708,076, 551,546, 156,993 and 708,392. Multivariable Cox proportional hazard models were adjusted for (= main model) age (time-scale), sex (except for breast and prostate), BMI (continuous, kg/m2), height (continuous, cm), percentage of weight gain during follow-up (continuous), physical activity (categorical International Physical Activity Questionnaire variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), number of smoked cigarettes in pack-years (continuous), educational level (categorical: less than high school degree, <2 y after high school degree, ≥2 y after high school degree), number of 24h dietary records (continuous), family history of cancer (categorical: yes, no), prevalent diabetes (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable : kcal/d), daily intakes (continuous, g/d) of: alcohol, sodium, saturated fatty acids, fiber, sugar, fruit and vegetable, whole-grain foods and dairy products. Breast cancer models were also adjusted for age at menarche (categorical: <12 y old, ≥12 y old), age at first child (categorical: no child, before 30 y, ≥30 y), number of biological children (continuous), baseline menopausal status (categorical: menopausal, non-menopausal), oral contraceptive use at baseline and during follow-up (categorical: yes, no), and hormonal treatment for menopause at baseline and during follow-up (categorical: yes, no).
In addition, all models were mutually adjusted for artificial intense sweetener intake other than the one studied.
[2]Sex specific cutoffs among consumers were 17.35 mg/d in men and 19.00 mg/d in women for total artificial sweeteners, 14,45 mg/d in men and 15.39 mg/d in women for aspartame, 5.11 mg/d in men and 5.51 mg/d in women for acesulfame-K and 3.46 mg/d in men and 3.43 mg/d in women for sucralose.

FIGURES

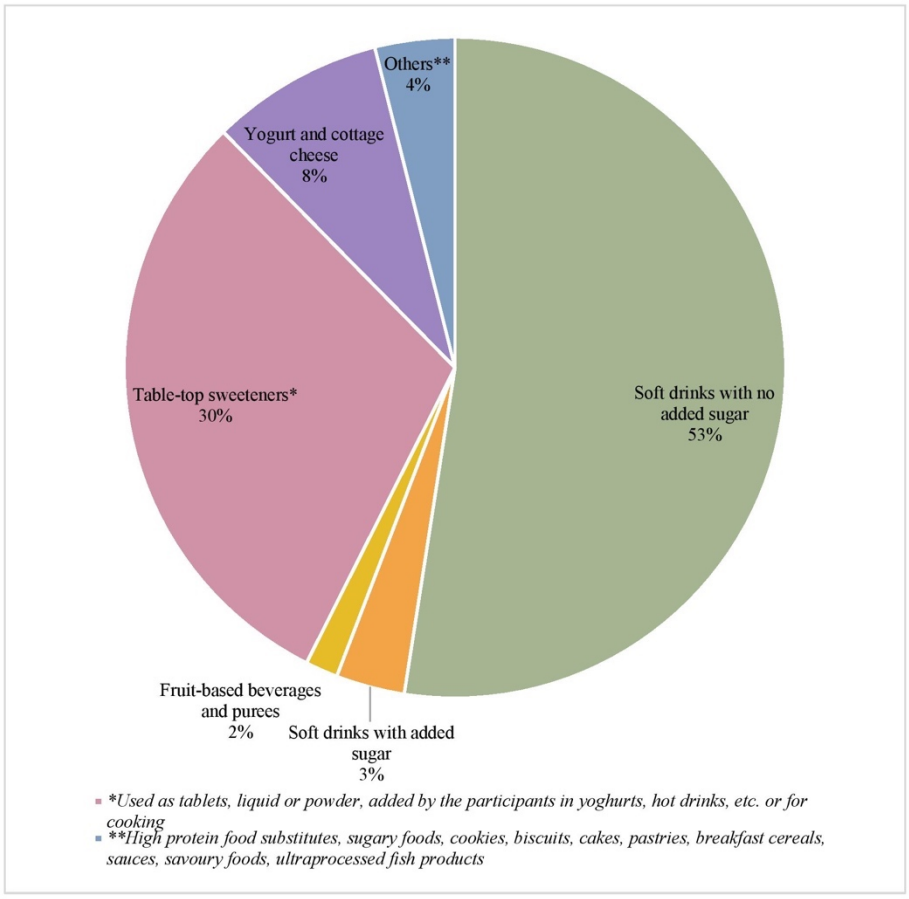
Figure 1: Relative contribution of each artificial sweetener to total intake (%), NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (n = 102,046)



e951 aspartame
e950 acesulfame-K
e955 sucralose
Others*

** e952 cyclamates, e954 saccharin, e957 thaumatin, e960 steviol glycoside, e962 aspartame-acesulfame salt*

Figure 2: Relative contribution of food groups to total artificial sweetener intake (%), NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (n = 102,046)



Soft drinks with no added sugar
Soft drinks with added sugar
Fruit-based beverages and purees
Table-top sweeteners*
Yogurt and cottage cheese
Others**

* *Used as tablets, liquid or powder, added by the participants in yoghurts, hot drinks, etc. or for cooking*

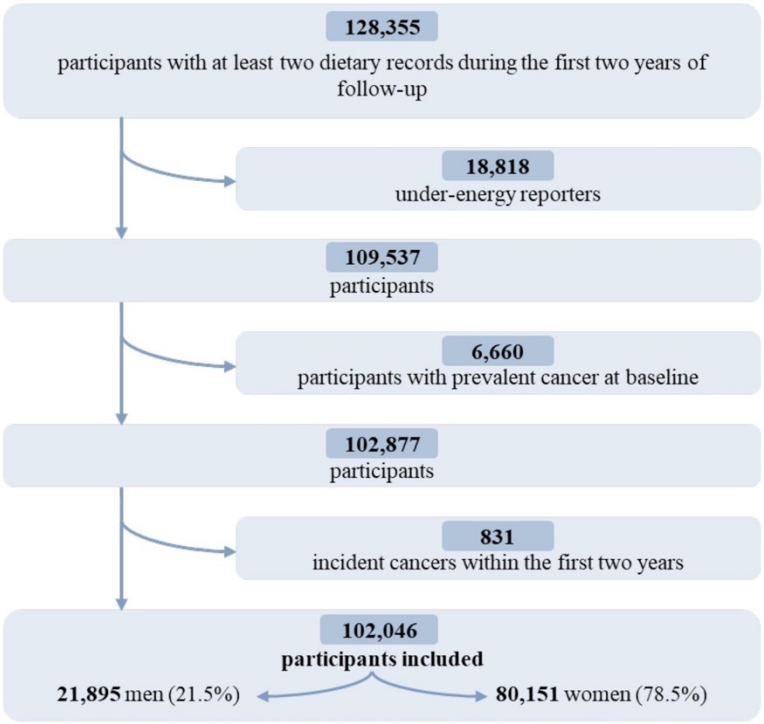
** *High protein food substitutes, sugary foods, cookies, biscuits, cakes, pastries, breakfast cereals, sauces, savory foods, ultra-processed fish products*

Artificial sweeteners and cancer risk in the prospective NutriNet-Santé cohort

Charlotte Debras et al.

Online Data Supplements

eFigure1: Flowchart for the selection of the study population, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021

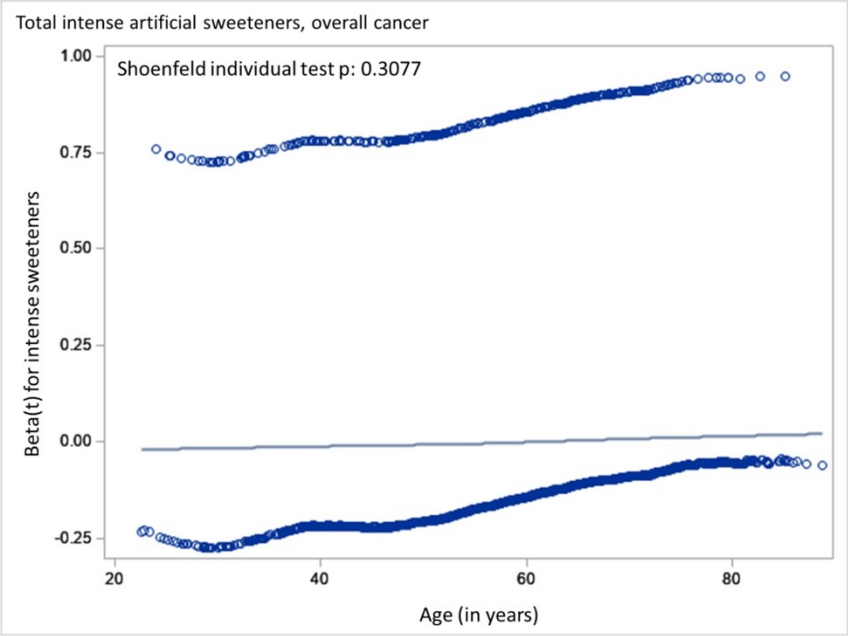


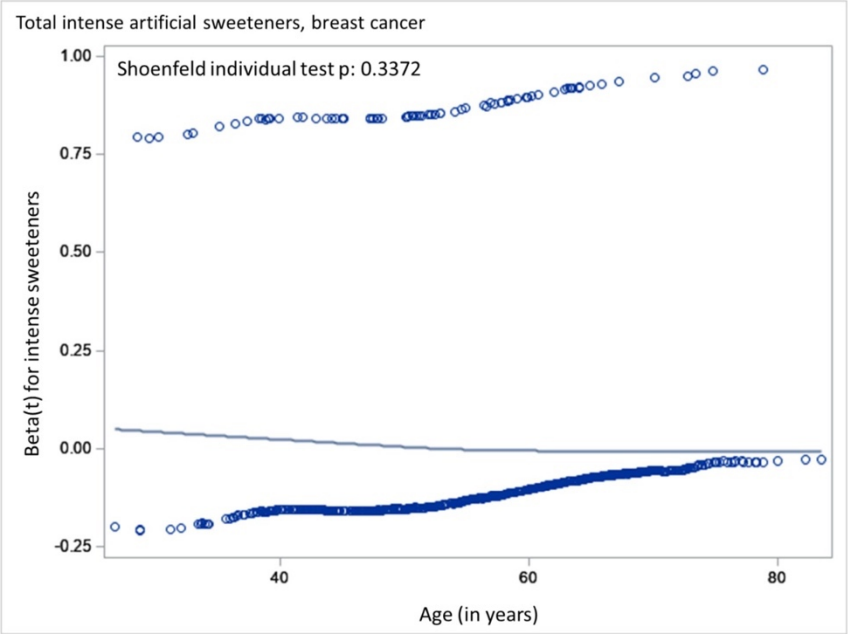
eMethods

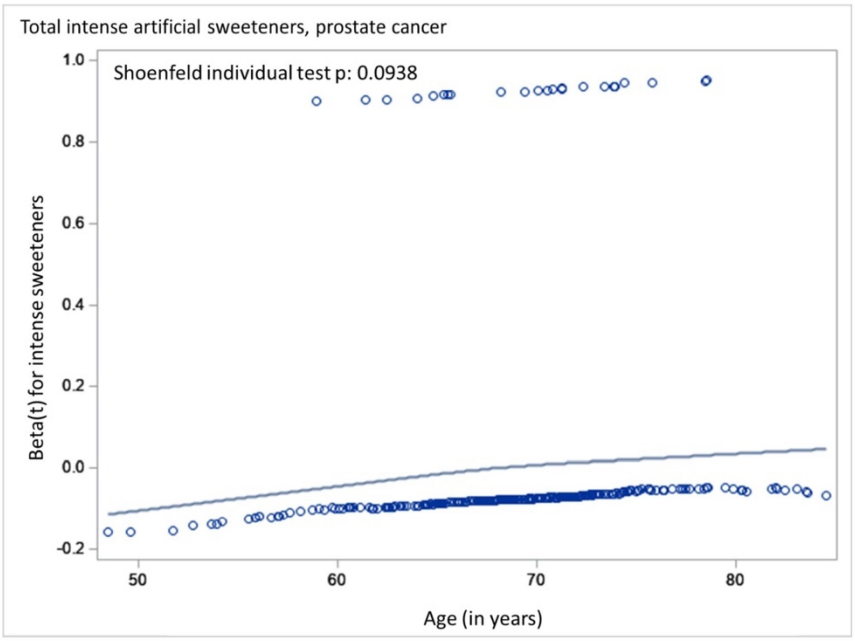
Multiple Imputation by Chained Equations

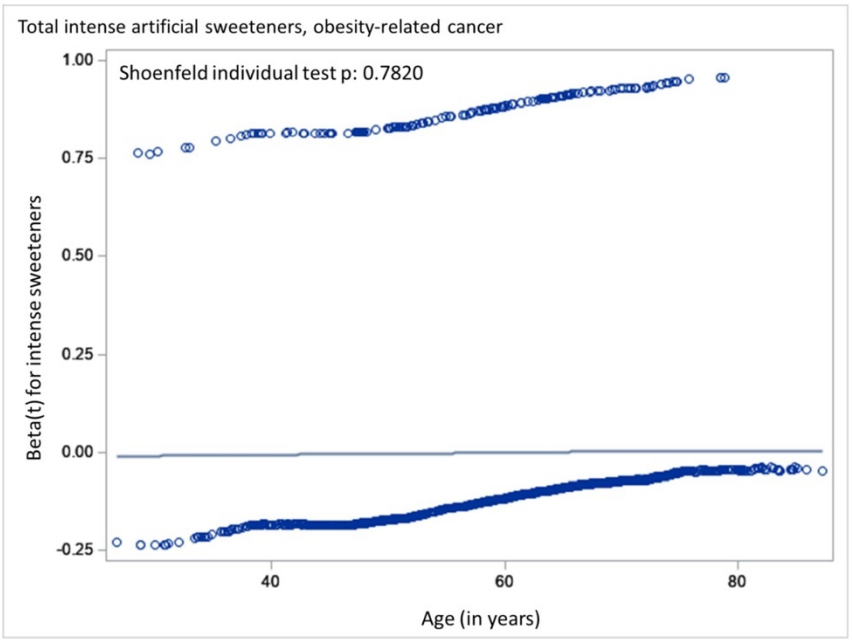
Missing values for covariates were handled using the Multiple Imputation by Chained Equations (MICE) method[1] (15 imputed datasets) for the following covariates: smoking status (0.13% of missing data), level of education (0.79%), physical activity (13.89%), prevalence of diabetes (0.50%), BMI (2.90%), age at first child, age at menarche, number of biological children, menopausal status, age at menopause and hormonal treatment for menopause.

eFigure2: Proportional hazard assumption testing using rescaled Schoenfeld-type residuals for the association between total artificial sweetener intakes and cancer risk

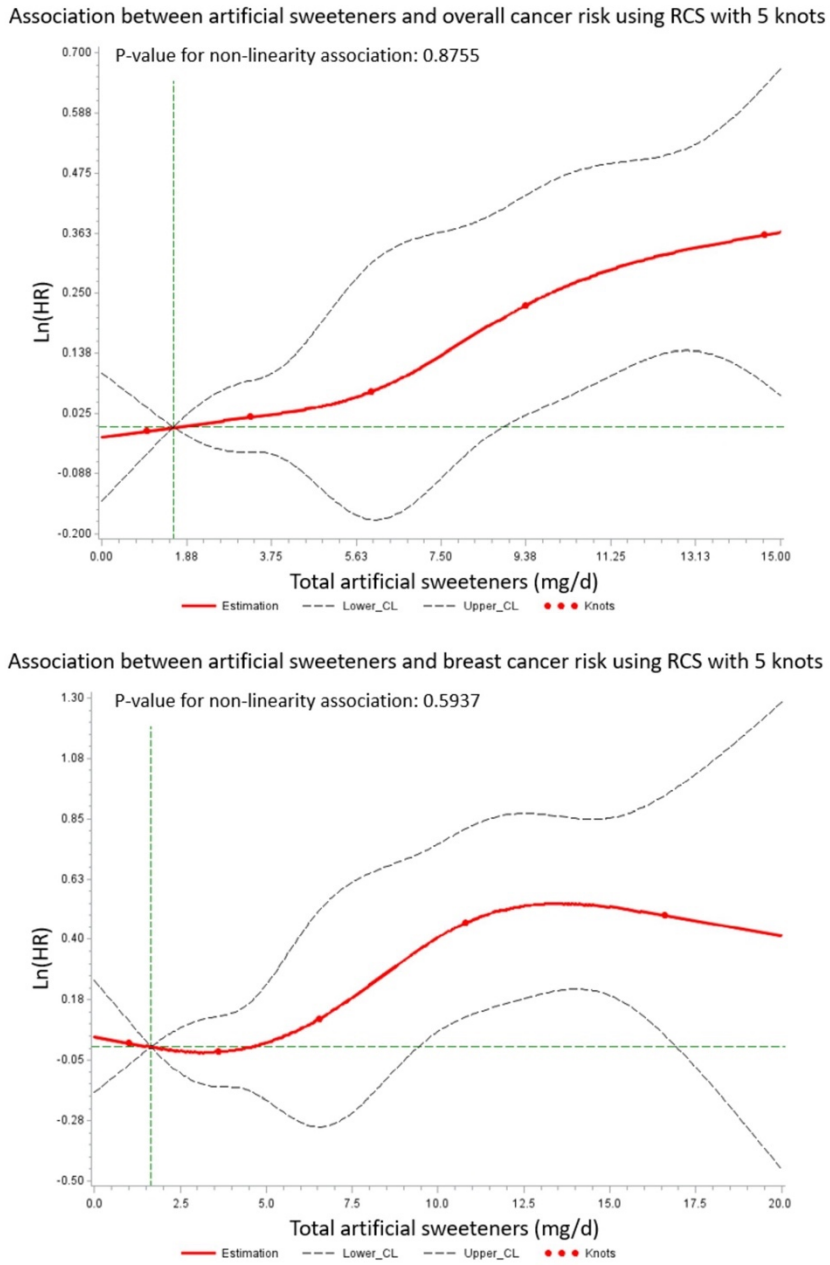




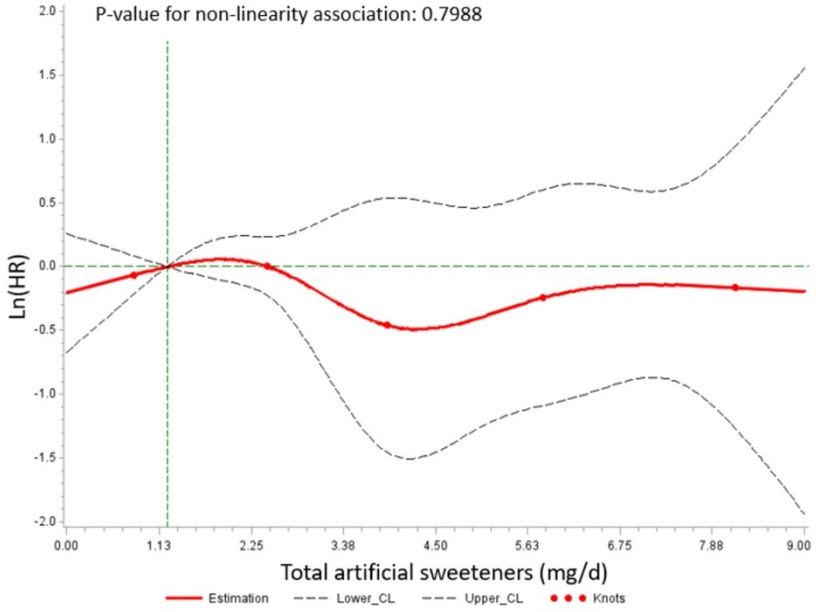

Total intense artificial sweeteners, prostate cancer
Shoenfeld individual test p: 0.0938
Beta(t) for intense sweeteners
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
50
60
70
80
Age (in years)


Total intense artificial sweeteners, obesity-related cancer
Shoenfeld individual test p: 0.7820
Beta(t) for intense sweeteners
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
-0.25
40
60
80
Age (in years)

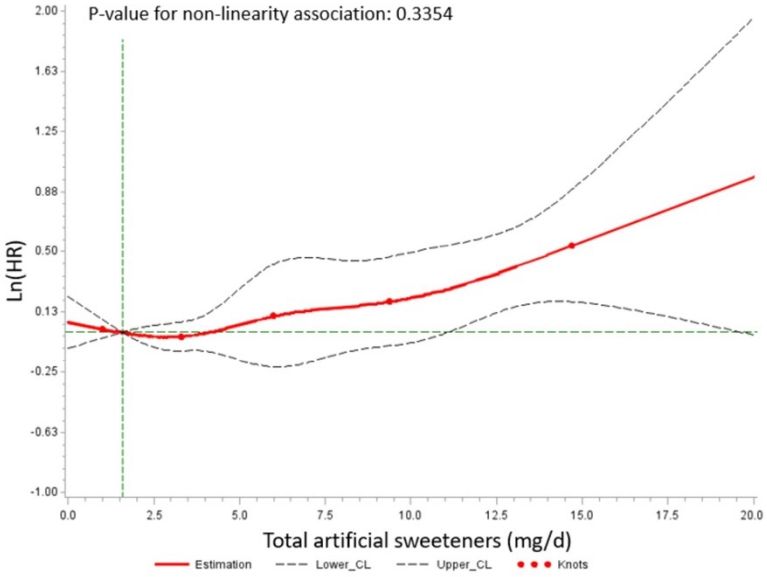
eFigure3: Spline plot for the linearity assumption of the association between total artificial sweetener intakes and overall cancer risk using Restricted Cubic Spline (RCS) SAS Macro® [2]



Association between artificial sweeteners and prostate cancer risk using RCS with 5 knots



Association between artificial sweeteners and obesity-related cancer risk using RCS with 5 knots



eResults

Results from competing risk analyses

During follow-up, 463 competing deaths occurred, 1,804 cancer cases of than breast and 2,230 cancer cases other than prostate were diagnosed. Cause-specific HRs (95% CIs) for death in the highest category of artificial sweeteners, aspartame, acesulfame-K and sucralose intakes compared with non-consumers were, respectively, 1.09 (0.85, 1.39), P-trend = 0.4, 1.15 (0.88, 1.49), P-trend = 0.09, 1.02 (0.76, 1.37), P-trend = 0.4 and 0.92 (0.61, 1.40), P-trend = 0.6. Cause-specific HRs (95% CIs) for all cancers except breast in the highest category of artificial sweeteners, aspartame, acesulfame-K and sucralose intakes compared with non-consumers were, respectively, 1.06 (0.93, 1.22), P-trend = 0.09, 1.10 (0.95, 1.27), P-trend = 0.04, 1.09 (0.94, 1.26), P-trend = 0.08 and 0.91 (0.73, 1.13), P-trend = 0.6. Cause-specific HRs (95% CIs) for all cancers except prostate in the highest category of artificial sweeteners, aspartame, acesulfame-K and sucralose intakes compared with non-consumers were, respectively, 1.11 (0.99, 1.25), P-trend = 0.008, 1.16 (1.02, 1.31), P-trend = 0.002, 1.15 (1.02, 1.31), P-trend = 0.005 and 0.95 (0.79, 1.14), P-trend = 1.0. Cause-specific HRs (95% CIs) for all cancers except obesity-related cancers in the highest category of artificial sweeteners, aspartame, acesulfame-K and sucralose intakes compared with non-consumers were, respectively, 1.13 (0.97, 1.32), P-trend = 0.02, 1.16 (0.99, 1.37), P-trend = 0.02, 1.15 (0.98, 1.36), P-trend = 0.02 and 1.12 (0.90, 1.40), P-trend = 0.2.

During postmenopausal women's follow-up, 283 competing deaths occurred and 848 competing cases of cancers other than postmenopausal breast cancers were diagnosed. Cause-specific HRs (95% CIs) for death in the third tertile of intense sweeteners, acesulfame-K, aspartame and sucralose intakes compared with non-consumers were, respectively, 1.09 (0.80, 1.47), P-trend = 0.6, 1.24 (0.90, 1.70), P-trend = 0.2, 1.20 (0.86, 1.66), P-trend = 0.1 and 1.04 (0.66, 1.66), P-trend = 0.8. Cause-specific HRs (95% CIs) for all cancers except postmenopausal breast in the third tertile of intense sweeteners, acesulfame-K, aspartame and sucralose intakes compared with non-consumers were, respectively, 0.99 (0.82, 1.19), P-trend = 0.9, 1.09 (0.91, 1.32), P-trend = 0.5, 1.02 (0.83, 1.26), P-trend = 0.6 and 0.95 (0.72, 1.25), P-trend = 0.6.

eTable1: Associations between total intense artificial sweeteners, acesulfame-K, aspartame and sucralose intakes (mg/d) and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 80,463)[1]

			Non-consumers	Consumers	P-trend	Non-consumers	Low-consumers[2]	High-consumers[2]	P-trend
Premenopausal breast cancer	Intense sweeteners (mg/d)	Participants / Incident cases	36,835 / 147	24,387 / 128		36,835 / 147	12,193 / 68	12,194 / 60	
		HR (95% CI)	1	1.22 (0.95, 1.57)	0.1	1	1.21 (0.90, 1.63)	1.24 (0.91, 1.70)	0.1
	Aspartame (mg/d)	Participants / Incident cases	42,633 / 173	18,589 / 102		42,633 / 173	9,294 / 59	9,295 / 43	
		HR (95% CI)	1	1.27 (0.98, 1.64)	0.07	1	1.28 (0.94, 1.75)	1.27 (0.87, 1.86)	0.1
	Acesulfame-K (mg/d)	Participants / Incident cases	38,655 / 153	22,567 / 122		38,655 / 153	11,281 / 66	11,286 / 56	
		HR (95% CI)	1	1.28 (1.00, 1.64)	0.05	1	1.23 (0.91, 1.67)	1.43 (0.99, 2.05)	0.04
	Sucralose (mg/d)	Participants / Incident cases	52,229 / 216	8,993 / 59		52,229 / 216	4,502 / 35	4,491 / 24	
		HR (95% CI)	1	1.43 (1.06, 1.93)	0.02	1	1.50 (1.04, 2.17)	1.35 (0.87, 2.09)	0.04
Postmenopausal breast cancer	Intense sweeteners (mg/d)	Participants / Incident cases	17,931 / 247	10,625 / 199		17,931 / 247	5,312 / 102	5,313 / 97	
		HR (95% CI)	1	1.24 (1.02, 1.51)	0.03	1	1.19 (0.94, 1.51)	1.30 (1.01, 1.66)	0.03
	Aspartame (mg/d)	Participants / Incident cases	20,309 / 290	8,247 / 156		20,309 / 290	4,122 / 81	4,125 / 75	
		HR (95% CI)	1	1.24 (1.01, 1.52)	0.04	1	1.23 (0.95, 1.59)	1.27 (0.96, 1.69)	0.05
	Acesulfame-K (mg/d)	Participants / Incident cases	18,520 / 260	10,036 / 186		18,520 / 260	5,012 / 90	5,024 / 96	
		HR (95% CI)	1	1.21 (0.99, 1.47)	0.06	1	1.11 (0.86, 1.42)	1.37 (1.05, 1.78)	0.02
	Sucralose (mg/d)	Participants / Incident cases	24,602 / 383	3,954 / 63		24,602 / 383	1,976 / 29	1,978 / 34	
		HR (95% CI)	1	0.88 (0.67, 1.16)	0.4	1	0.75 (0.51, 1.10)	1.02 (0.71, 1.47)	0.6

[1]Women contributed person time to the premenopausal breast cancer model until their age at menopause and to the postmenopausal breast cancer model from their age at menopause.
Median follow-up times for colorectal, premenopausal breast and postmenopausal breast cancers were, respectively, 7.7, 7.4 and 8.6 y. Person-years were, respectively 708,842, 403,756 and 228,227.
Multivariable Cox proportional hazard models were adjusted for (= main model) age (time-scale), sex (except for breast and prostate), BMI (continuous, kg/m2), height (continuous, cm), percentage of weight gain during follow-up (continuous), physical activity (categorical International Physical Activity Questionnaire variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), number of smoked cigarettes in pack-years (continuous), educational level (categorical: less than high school degree, <2 y after high school degree, ≥2 y after high school degree), number of 24h dietary records (continuous), family history of cancer (categorical: yes, no), prevalent diabetes (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable : kcal/d), alcohol intake (continuous, g/d), sodium (continuous, g/d), saturated fatty acids (continuous, g/d), fiber intake (continuous, g/d), sugar intake (continuous, g/d), fruit and vegetable intake (continuous, g/d), whole food intake (continuous, g/d) and dairy product intake (continuous, g/d). Breast cancer model was also adjusted for age at menarche (categorical: <12 y old, ≥12 y old), age at first child (categorical: no child, before 30 y, ≥30 y), number of biological children (continuous), baseline menopausal status (categorical: menopausal, non-menopausal), oral contraceptive use at baseline and during follow-up (categorical: yes, no), and hormonal treatment for menopause at baseline and during follow-up (categorical: yes, no).
Breast cancer analyses were additionally adjusted for: age at menarche (categorical: <12 y old, ≥12 y old), age at first child (categorical: no child, before 30 y, ≥30 y), number of biological children (continuous), baseline menopausal status (categorical: menopausal, non-menopausal), oral contraceptive use at baseline and during follow-up (categorical: yes, no), hormonal treatment for menopause at baseline and during follow up (categorical: yes, no).
In addition, all models were mutually adjusted for artificial intense sweetener intake other than the one studied.
[2]Sex specific cutoffs among consumers of intense sweeteners were 19.00 mg/d in women (20.17 and 15.41 mg/d, among premenopausal and postmenopausal women, respectively).
Sex specific cutoffs among consumers of aspartame were 15.39 mg/d in women (16.44 and 12.11 mg/d, among premenopausal and postmenopausal women, respectively).
Sex specific cutoffs among consumers of acesulfame-K were 5.51 mg/d in women (6.71 and 3.58 mg/d, among premenopausal and postmenopausal women, respectively).
Sex specific cutoffs among consumers of sucralose were 3.43 mg/d in women (3.43 and 2.72 mg/d, among premenopausal and postmenopausal women, respectively).

During premenopausal women's follow-up, 140 competing deaths occurred and 730 competing cases of cancers other than premenopausal breast cancers were diagnosed. Cause-specific HRs (95% CIs) for death in the third tertile of intense sweeteners, acesulfame-K, aspartame and sucralose intakes compared with non-consumers were, respectively, 0.69 (0.43, 1.11), P-trend = 0.1, 0.81 (0.49, 1.32), P-trend = 0.3, 0.84 (0.52, 1.36), P-trend = 0.4 and 0.82 (0.40, 1.70), P-trend = 0.8. Cause-specific HRs (95% CIs) for all cancers except premenopausal breast in the third tertile of intense sweeteners, acesulfame-K, aspartame and sucralose intakes compared with non-consumers were, respectively, 1.02 (0.83, 1.25), P-trend = 0.5, 1.05 (0.85, 1.30), P-trend = 0.4, 1.11 (0.89, 1.37), P-trend = 0.2 and 0.84 (0.62, 1.15), P-trend = 0.3.

eTable2: Association between intense artificial sweetener intake (mg/d) and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 102,046)[1] – Sensitivity analyses

Cancer site	Exposure	Model		Non-consumers	Low-consumers[2]	High-consumers[2]	P-trend
All cancers	Intense sweeteners (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	64,396 / 1,508	18,825 / 584	18,825 / 435	
			HR (95% CI)	1	1.20 (1.09, 1.33)	1.12 (1.00, 1.25)	0.005
		1	Participants / Incident cases	32,550 / 1,158	11,951 / 438	11,956 / 417	
			HR (95% CI)	1	1.15 (1.03, 1.28)	1.13 (1.01, 1.27)	0.01
		2	Participants / Incident cases	63,573 / 1,472	18,322 / 550	18,322 / 409	
			HR (95% CI)	1	1.19 (1.07, 1.31)	1.13 (1.01, 1.27)	0.004
		3	Participants / Incident cases	64,396 / 1,508	18,825 / 584	18,825 / 435	
			HR (95% CI)	1	1.20 (1.09, 1.32)	1.11 (0.99, 1.24)	0.007
		4	Participants / Incident cases	64,396 / 1,508	18,825 / 584	18,825 / 435	
			HR (95% CI)	1	1.20 (1.09, 1.32)	1.12 (1.00, 1.25)	0.005
		5	Participants / Incident cases	64,396 / 1,508	18,825 / 584	18,825 / 435	
			HR (95% CI)	1	1.20 (1.09, 1.33)	1.12 (1.00, 1.25)	0.004
		6	Participants / Incident cases	64,396 / 1,508	18,825 / 584	18,825 / 435	
			HR (95% CI)	1	1.21 (1.09, 1.33)	1.13 (1.01, 1.27)	0.003
		7	Participants / Incident cases	64,396 / 1,508	18,825 / 584	18,825 / 435	
			HR (95% CI)	1	1.20 (1.09, 1.33)	1.12 (1.00, 1.26)	0.004
	Aspartame (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	73,599 / 1,729	14,216 / 513	14,231 / 285	
			HR (95% CI)	1	1.17 (1.05, 1.29)	1.20 (1.05, 1.38)	0.001
		1	Participants / Incident cases	38,677 / 1,359	8,890 / 342	8,890 / 312	
			HR (95% CI)	1	1.10 (0.98, 1.24)	1.15 (1.00, 1.34)	0.03
		2	Participants / Incident cases	72,649 / 1,684	13,775 / 424	13,793 / 323	
			HR (95% CI)	1	1.16 (1.05, 1.30)	1.20 (1.04, 1.39)	0.001
		3	Participants / Incident cases	73,599 / 1,729	14,222 / 449	14,225 / 349	
			HR (95% CI)	1	1.16 (1.04, 1.29)	1.19 (1.04, 1.37)	0.002
		4	Participants / Incident cases	73,599 / 1,729	14,216 / 513	14,231 / 285	
			HR (95% CI)	1	1.18 (1.06, 1.32)	1.15 (1.02, 1.30)	0.002
		5	Participants / Incident cases	73,599 / 1,729	14,216 / 513	14,231 / 285	
			HR (95% CI)	1	1.19 (1.07, 1.32)	1.15 (1.02, 1.31)	0.002
		6	Participants / Incident cases	73,599 / 1,729	14,216 / 513	14,231 / 285	
			HR (95% CI)	1	1.19 (1.07, 1.32)	1.16 (1.03, 1.32)	0.002
		7	Participants / Incident cases	73,599 / 1,729	14,216 / 513	14,231 / 285	
			HR (95% CI)	1	1.19 (1.07, 1.32)	1.16 (1.02, 1.31)	0.002
	Acesulfame-K (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	67,149 / 1,574	17,456 / 579	17,441 / 374	
			HR (95% CI)	1	1.14 (1.03, 1.26)	1.18 (1.04, 1.34)	0.003
		1	Participants / Incident cases	34,397 / 1,219	11,029 / 450	11,031 / 344	
			HR (95% CI)	1	1.09 (0.97, 1.22)	1.16 (1.01, 1.32)	0.02
		2	Participants / Incident cases	66,278 / 1,536	16,968 / 547	16,971 / 348	
			HR (95% CI)	1	1.13 (1.02, 1.25)	1.17 (1.02, 1.33)	0.006
		3	Participants / Incident cases	67,149 / 1,574	17,451 / 586	17,446 / 367	
			HR (95% CI)	1	1.13 (1.03, 1.25)	1.17 (1.03, 1.33)	0.004
		4	Participants / Incident cases	67,149 / 1,574	17,456 / 579	17,441 / 374	
			HR (95% CI)	1	1.14 (1.03, 1.26)	1.16 (1.02, 1.32)	0.005
		5	Participants / Incident cases	67,149 / 1,574	17,456 / 579	17,441 / 374	
			HR (95% CI)	1	1.15 (1.04, 1.26)	1.17 (1.02, 1.33)	0.004
		6	Participants / Incident cases	67,149 / 1,574	17,456 / 579	17,441 / 374	
			HR (95% CI)	1	1.15 (1.04, 1.27)	1.18 (1.03, 1.34)	0.003
		7	Participants / Incident cases	67,149 / 1,574	17,456 / 579	17,441 / 374	
			HR (95% CI)	1	1.14 (1.04, 1.26)	1.17 (1.02, 1.33)	0.004
	Sucralose (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	88,164 / 2,170	6,848 / 211	7,034 / 146	
			HR (95% CI)	1	1.03 (0.89, 1.19)	0.98 (0.82, 1.16)	1
		1	Participants / Incident cases	46,484 / 1,687	4,987 / 171	4,986 / 155	
			HR (95% CI)	1	1.00 (0.85, 1.17)	1.06 (0.90, 1.26)	0.5
		2	Participants / Incident cases	86,622 / 2,091	6,790 / 210	6,805 / 130	
			HR (95% CI)	1	1.02 (0.88, 1.18)	0.98 (0.82, 1.17)	0.9
		3	Participants / Incident cases	88,164 / 2,170	6,939 / 221	6,943 / 136	
			HR (95% CI)	1	1.02 (0.89, 1.18)	0.97 (0.82, 1.16)	0.9
		4	Participants / Incident cases	88,164 / 2,170	6,848 / 211	7,034 / 146	
			HR (95% CI)	1	1.05 (0.91, 1.21)	0.93 (0.78, 1.12)	0.7
		5	Participants / Incident cases	88,164 / 2,170	6,848 / 211	7,034 / 146	
			HR (95% CI)	1	1.05 (0.92, 1.21)	0.94 (0.79, 1.13)	1
		6	Participants / Incident cases	88,164 / 2,170	6,848 / 211	7,034 / 146	
			HR (95% CI)	1	1.05 (0.92, 1.22)	0.95 (0.79, 1.13)	0.9
		7	Participants / Incident cases	88,164 / 2,170	6,848 / 211	7,034 / 146	
			HR (95% CI)	1	1.05 (0.91, 1.21)	0.94 (0.78, 1.12)	0.8
Breast cancer	Intense sweeteners (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	49,196 / 394	15,633 / 181	15,634 / 146	
			HR (95% CI)	1	1.23 (1.02, 1.47)	1.25 (1.02, 1.53)	0.01
		1	Participants / Incident cases	24,552 / 305	9,867 / 138	9,862 / 137	
			HR (95% CI)	1	1.19 (0.97, 1.46)	1.25 (1.01, 1.54)	0.03

		2	Participants / Incident cases	48,750 / 388	15,332 / 177	15,333 / 140	
			HR (95% CI)	1	1.24 (1.03, 1.48)	1.25 (1.02, 1.54)	0.01
		3	Participants / Incident cases	49,196 / 394	15,633 / 181	15,634 / 146	
			HR (95% CI)	1	1.22 (1.02, 1.46)	1.23 (1.01, 1.50)	0.02
		4	Participants / Incident cases	49,196 / 394	15,633 / 181	15,634 / 146	
			HR (95% CI)	1	1.23 (1.02, 1.47)	1.25 (1.02, 1.53)	0.01
		5	Participants / Incident cases	49,196 / 394	15,633 / 181	15,634 / 146	
			HR (95% CI)	1	1.23 (1.03, 1.48)	1.25 (1.03, 1.53)	0.01
		6	Participants / Incident cases	49,196 / 394	15,633 / 181	15,634 / 146	
			HR (95% CI)	1	1.29 (1.03, 1.48)	1.29 (1.05, 1.59)	0.005
		7	Participants / Incident cases	49,196 / 394	15,633 / 181	15,634 / 146	
			HR (95% CI)	1	1.23 (1.03, 1.47)	1.26 (1.03, 1.55)	0.009
	Aspartame (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	56,537 / 463	11,962 / 157	11,964 / 101	
			HR (95% CI)	1	1.23 (1.01, 1.49)	1.33 (1.05, 1.69)	0.007
		1	Participants / Incident cases	29,428 / 371	7,426 / 108	7,427 / 101	
			HR (95% CI)	1	1.06 (0.85, 1.33)	1.30 (1.01, 1.67)	0.05
		2	Participants / Incident cases	56,015 / 457	11,682 / 134	11,718 / 114	
			HR (95% CI)	1	1.22 (1.01, 1.49)	1.33 (1.04, 1.69)	0.009
		3	Participants / Incident cases	56,537 / 463	11,962 / 139	11,964 / 119	
			HR (95% CI)	1	1.22 (1.01, 1.48)	1.32 (1.04, 1.68)	0.009
		4	Participants / Incident cases	56,537 / 463	11,962 / 157	11,964 / 101	
			HR (95% CI)	1	1.20 (0.98, 1.45)	1.33 (1.06, 1.65)	0.006
		5	Participants / Incident cases	56,537 / 463	11,962 / 157	11,964 / 101	
			HR (95% CI)	1	1.20 (0.99, 1.46)	1.32 (1.06, 1.65)	0.006
		6	Participants / Incident cases	56,537 / 463	11,962 / 157	11,964 / 101	
			HR (95% CI)	1	1.21 (0.99, 1.47)	1.36 (1.09, 1.69)	0.003
		7	Participants / Incident cases	56,537 / 463	11,962 / 157	11,964 / 101	
			HR (95% CI)	1	1.20 (0.99, 1.46)	1.34 (1.07, 1.67)	0.005
	Acesulfame-K (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	51,395 / 413	14,547 / 175	14,521 / 133	
			HR (95% CI)	1	1.19 (0.99, 1.43)	1.39 (1.11, 1.74)	0.003
		1	Participants / Incident cases	26,016 / 324	9,132 / 134	9,133 / 122	
			HR (95% CI)	1	1.09 (0.88, 1.34)	1.38 (1.09, 1.75)	0.01
		2	Participants / Incident cases	50,925 / 407	14,248 / 171	14,242 / 127	
			HR (95% CI)	1	1.18 (0.98, 1.43)	1.40 (1.11, 1.76)	0.003
		3	Participants / Incident cases	51,395 / 413	14,527 / 177	14,541 / 131	
			HR (95% CI)	1	1.18 (0.98, 1.42)	1.37 (1.10, 1.72)	0.004
		4	Participants / Incident cases	51,395 / 413	14,547 / 175	14,521 / 133	
			HR (95% CI)	1	1.19 (0.99, 1.43)	1.39 (1.11, 1.72)	0.005
		5	Participants / Incident cases	51,395 / 413	14,547 / 175	14,521 / 133	
			HR (95% CI)	1	1.20 (0.99, 1.44)	1.37 (1.09, 1.72)	0.004
		6	Participants / Incident cases	51,395 / 413	14,547 / 175	14,521 / 133	
			HR (95% CI)	1	1.20 (1.00, 1.44)	1.41 (1.12, 1.78)	0.002
		7	Participants / Incident cases	51,395 / 413	14,547 / 175	14,521 / 133	
			HR (95% CI)	1	1.20 (0.99, 1.44)	1.38 (1.09, 1.73)	0.004
	Sucralose (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	68,971 / 599	5,651 / 69	5,841 / 53	
			HR (95% CI)	1	1.07 (0.83, 1.38)	1.10 (0.82, 1.47)	0.4
		1	Participants / Incident cases	36,042 / 467	4,119 / 58	4,120 / 55	
			HR (95% CI)	1	1.06 (0.80, 1.41)	1.22 (0.92, 1.63)	0.2
		2	Participants / Incident cases	68,118 / 585	5,636 / 73	5,661 / 47	
			HR (95% CI)	1	1.10 (0.85, 1.42)	1.10 (0.82, 1.48)	0.4
		3	Participants / Incident cases	68,971 / 599	5,753 / 73	5,739 / 49	
			HR (95% CI)	1	1.07 (0.83, 1.38)	1.09 (0.82, 1.46)	0.5
		4	Participants / Incident cases	68,971 / 599	5,651 / 69	5,841 / 53	
			HR (95% CI)	1	1.10 (0.86, 1.42)	1.05 (0.78, 1.42)	0.5
		5	Participants / Incident cases	68,971 / 599	5,651 / 69	5,841 / 53	
			HR (95% CI)	1	1.11 (0.87, 1.42)	1.06 (0.78, 1.43)	0.5
		6	Participants / Incident cases	68,971 / 599	5,651 / 69	5,841 / 53	
			HR (95% CI)	1	1.11 (0.86, 1.42)	1.06 (0.78, 1.44)	0.5
		7	Participants / Incident cases	68,971 / 599	5,651 / 69	5,841 / 53	
			HR (95% CI)	1	1.11 (0.86, 1.42)	1.05 (0.78, 1.42)	0.5
Prostate cancer	Intense sweeteners (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	15,467 / 206	3,291 / 52	3,292 / 39	
			HR (95% CI)	1	1.07 (0.79, 1.46)	1.18 (0.83, 1.68)	0.3
		1	Participants / Incident cases	8,182 / 175	2,168 / 39	2,168 / 45	
			HR (95% CI)	1	0.96 (0.68, 1.37)	1.29 (0.92, 1.81)	0.2
		2	Participants / Incident cases	15,072 / 196	3,084 / 49	3,084 / 34	
			HR (95% CI)	1	1.09 (0.80, 1.50)	1.21 (0.83, 1.75)	0.3
		3	Participants / Incident cases	15,467 / 206	3,291 / 52	3,292 / 39	
			HR (95% CI)	1	1.07 (0.78, 1.45)	1.20 (0.85, 1.71)	0.3
		4	Participants / Incident cases	15,467 / 206	3,291 / 52	3,292 / 39	
			HR (95% CI)	1	1.06 (0.78, 1.44)	1.15 (0.81, 1.64)	0.4

		5	Participants / Incident cases	15,467 / 206	3,291 / 52	3,292 / 39	
			HR (95% CI)	1	1.06 (0.78, 1.45)	1.17 (0.82, 1.66)	0.4
		6	Participants / Incident cases	15,467 / 206	3,291 / 52	3,292 / 39	
			HR (95% CI)	1	1.06 (0.77, 1.44)	1.15 (0.80, 1.65)	0.4
		7	Participants / Incident cases	15,467 / 206	3,291 / 52	3,292 / 39	
			HR (95% CI)	1	1.07 (0.79, 1.46)	1.19 (0.83, 1.69)	0.3
	Aspartame (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	17,376 / 228	2,337 / 50	2,337 / 19	
			HR (95% CI)	1	1.15 (0.82, 1.60)	1.16 (0.70, 1.92)	0.4
		1	Participants / Incident cases	9,472 / 195	1,523 / 32	1,523 / 32	
			HR (95% CI)	1	1.16 (0.82, 1.66)	1.17 (0.73, 1.90)	0.4
		2	Participants / Incident cases	16,928 / 217	2,166 / 37	2,146 / 25	
			HR (95% CI)	1	1.14 (0.81, 1.61)	1.19 (0.70, 2.02)	0.4
		3	Participants / Incident cases	17,376 / 228	2,337 / 39	2,337 / 30	
			HR (95% CI)	1	1.15 (0.83, 1.60)	1.18 (0.71, 1.96)	0.4
		4	Participants / Incident cases	17,376 / 228	2,337 / 50	2,337 / 19	
			HR (95% CI)	1	1.05 (0.74, 1.49)	1.18 (0.79, 1.77)	0.4
		5	Participants / Incident cases	17,376 / 228	2,337 / 50	2,337 / 19	
			HR (95% CI)	1	1.05 (0.74, 1.48)	1.19 (0.80, 1.79)	0.4
		6	Participants / Incident cases	17,376 / 228	2,337 / 50	2,337 / 19	
			HR (95% CI)	1	1.04 (0.73, 1.47)	1.18 (0.78, 1.77)	0.5
		7	Participants / Incident cases	17,376 / 228	2,337 / 50	2,337 / 19	
			HR (95% CI)	1	1.06 (0.75, 1.50)	1.21 (0.81, 1.82)	0.4
	Acesulfame-K (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	16,031 / 211	3,009 / 54	3,010 / 32	
			HR (95% CI)	1	1.09 (0.79, 1.49)	1.41 (0.94, 2.13)	0.1
		1	Participants / Incident cases	8,573 / 180	1,973 / 51	1,972 / 28	
			HR (95% CI)	1	1.18 (0.85, 1.63)	1.13 (0.74, 1.72)	0.4
		2	Participants / Incident cases	15,611 / 200	2,814 / 51	2,815 / 28	
			HR (95% CI)	1	1.09 (0.80, 1.50)	1.21 (0.83, 1.75)	0.3
		3	Participants / Incident cases	16,031 / 211	3,009 / 56	3,010 / 30	
			HR (95% CI)	1	1.08 (0.79, 1.48)	1.42 (0.94, 2.13)	0.1
		4	Participants / Incident cases	16,031 / 211	3,009 / 54	3,010 / 32	
			HR (95% CI)	1	1.10 (0.81, 1.51)	1.31 (0.86, 2.00)	0.2
		5	Participants / Incident cases	16,031 / 211	3,009 / 54	3,010 / 32	
			HR (95% CI)	1	1.11 (0.81, 1.51)	1.32 (0.87, 2.02)	0.2
		6	Participants / Incident cases	16,031 / 211	3,009 / 54	3,010 / 32	
			HR (95% CI)	1	1.10 (0.80, 1.50)	1.30 (0.84, 2.00)	0.2
		7	Participants / Incident cases	16,031 / 211	3,009 / 54	3,010 / 32	
			HR (95% CI)	1	1.11 (0.82, 1.52)	1.34 (0.88, 2.05)	0.2
	Sucralose (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	19,582 / 268	1,234 / 17	1,234 / 12	
			HR (95% CI)	1	0.85 (0.52, 1.39)	1.24 (0.69, 2.23)	0.8
		1	Participants / Incident cases	10,714 / 232	902 / 14	902 / 13	
			HR (95% CI)	1	0.76 (0.43, 1.34)	1.18 (0.68, 2.04)	1
		2	Participants / Incident cases	18,868 / 250	1,192 / 18	1,180 / 11	
			HR (95% CI)	1	0.89 (0.54, 1.46)	1.38 (0.76, 2.50)	0.5
		3	Participants / Incident cases	19,582 / 268	1,226 / 18	1,242 / 11	
			HR (95% CI)	1	0.84 (0.51, 1.37)	1.19 (0.66, 2.15)	0.9
		4	Participants / Incident cases	19,582 / 268	1,234 / 17	1,234 / 12	
			HR (95% CI)	1	0.86 (0.53, 1.39)	1.16 (0.62, 2.15)	1
		5	Participants / Incident cases	19,582 / 268	1,234 / 17	1,234 / 12	
			HR (95% CI)	1	0.87 (0.54, 1.41)	1.21 (0.65, 2.24)	0.9
		6	Participants / Incident cases	19,582 / 268	1,234 / 17	1,234 / 12	
			HR (95% CI)	1	0.86 (0.53, 1.40)	1.18 (0.64, 2.20)	0.9
		7	Participants / Incident cases	19,582 / 268	1,234 / 17	1,234 / 12	
			HR (95% CI)	1	0.87 (0.54, 1.41)	1.21 (0.65, 2.24)	0.9
Obesity-related cancers	Intense sweeteners (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	64,578 / 909	18,891 / 333	18,894 / 267	
			HR (95% CI)	1	1.12 (0.99, 1.28)	1.16 (1.00, 1.33)	0.02
		1	Participants / Incident cases	32,677 / 705	12,008 / 253	12,012 / 254	
			HR (95% CI)	1	1.08 (0.94, 1.25)	1.15 (0.99, 1.34)	0.06
		2	Participants / Incident cases	63,744 / 884	18,387 / 322	18,388 / 246	
			HR (95% CI)	1	1.14 (1.00, 1.30)	1.15 (0.99, 1.33)	0.02
		3	Participants / Incident cases	64,578 / 909	18,891 / 333	18,894 / 267	
			HR (95% CI)	1	1.12 (0.99, 1.28)	1.16 (1.00, 1.33)	0.02
		4	Participants / Incident cases	64,578 / 909	18,891 / 333	18,894 / 267	
			HR (95% CI)	1	1.12 (0.99, 1.28)	1.15 (1.00, 1.33)	0.03
		5	Participants / Incident cases	64,578 / 909	18,891 / 333	18,894 / 267	
			HR (95% CI)	1	1.13 (0.99, 1.28)	1.16 (1.00, 1.34)	0.02
		6	Participants / Incident cases	64,578 / 909	18,891 / 333	18,894 / 267	
			HR (95% CI)	1	1.13 (0.99, 1.28)	1.16 (1.00, 1.34)	0.02
		7	Participants / Incident cases	64,578 / 909	18,891 / 333	18,894 / 267	
			HR (95% CI)	1	1.13 (0.99, 1.28)	1.16 (1.01, 1.34)	0.02

Aspartame (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	73,812 / 1,034	14,274 / 308	14,277 / 167	
		HR (95% CI)	1	1.15 (1.00, 1.31)	1.22 (1.02, 1.45)	0.01
	1	Participants / Incident cases	38,831 / 821	8,932 / 201	8,934 / 190	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.91, 1.24)	1.22 (1.01, 1.47)	0.05
	2	Participants / Incident cases	72,851 / 1,008	13,823 / 248	13,845 / 196	
		HR (95% CI)	1	1.14 (1.00, 1.32)	1.24 (1.03, 1.49)	0.009
	3	Participants / Incident cases	73,812 / 1,034	14,272 / 264	14,279 / 211	
		HR (95% CI)	1	1.14 (1.00, 1.31)	1.21 (1.01, 1.45)	0.01
	4	Participants / Incident cases	73,812 / 1,034	14,274 / 308	14,277 / 167	
		HR (95% CI)	1	1.15 (1.00, 1.32)	1.18 (1.00, 1.38)	0.02
	5	Participants / Incident cases	73,812 / 1,034	14,274 / 308	14,277 / 167	
		HR (95% CI)	1	1.15 (1.00, 1.32)	1.18 (1.01, 1.38)	0.02
	6	Participants / Incident cases	73,812 / 1,034	14,274 / 308	14,277 / 167	
		HR (95% CI)	1	1.15 (1.00, 1.32)	1.18 (1.01, 1.39)	0.02
	7	Participants / Incident cases	73,812 / 1,034	14,274 / 308	14,277 / 167	
		HR (95% CI)	1	1.15 (1.00, 1.32)	1.18 (1.01, 1.39)	0.01
Acesulfame-K (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	67,337 / 941	17,519 / 341	17,507 / 227	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.97, 1.26)	1.23 (1.04, 1.45)	0.01
	1	Participants / Incident cases	34,529 / 736	11,081 / 271	11,087 / 205	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.92, 1.24)	1.19 (1.00, 1.41)	0.05
	2	Participants / Incident cases	66,455 / 915	17,031 / 323	17,033 / 214	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.97, 1.27)	1.27 (1.07, 1.51)	0.004
	3	Participants / Incident cases	67,337 / 941	17,516 / 343	17,510 / 225	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.97, 1.26)	1.22 (1.04, 1.44)	0.01
	4	Participants / Incident cases	67,337 / 941	17,519 / 341	17,507 / 227	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.97, 1.25)	1.22 (1.04, 1.44)	0.01
	5	Participants / Incident cases	67,337 / 941	17,519 / 341	17,507 / 227	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.97, 1.26)	1.23 (1.04, 1.45)	0.01
	6	Participants / Incident cases	67,337 / 941	17,519 / 341	17,507 / 227	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.97, 1.26)	1.24 (1.04, 1.47)	0.01
	7	Participants / Incident cases	67,337 / 941	17,519 / 341	17,507 / 227	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.97, 1.26)	1.23 (1.04, 1.46)	0.01
Sucralose (mg/d)	Main	Participants / Incident cases	88,427 / 1,306	6,871 / 121	7,065 / 82	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.80, 1.17)	0.93 (0.74, 1.17)	0.5
	1	Participants / Incident cases	46,674 / 1,025	5,011 / 100	5,012 / 87	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.78, 1.19)	1.00 (0.80, 1.25)	0.9
	2	Participants / Incident cases	86,870 / 1,256	6,817 / 122	6,832 / 74	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.80, 1.18)	0.96 (0.76, 1.21)	0.7
	3	Participants / Incident cases	88,427 / 1,306	6,965 / 126	6,971 / 77	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.80, 1.17)	0.92 (0.73, 1.16)	0.5
	4	Participants / Incident cases	88,427 / 1,306	6,871 / 121	7,065 / 82	
		HR (95% CI)	1	0.98 (0.82, 1.18)	0.89 (0.70, 1.13)	0.4
	5	Participants / Incident cases	88,427 / 1,306	6,871 / 121	7,065 / 82	
		HR (95% CI)	1	0.99 (0.82, 1.19)	0.90 (0.71, 1.15)	0.4
	6	Participants / Incident cases	88,427 / 1,306	6,871 / 121	7,065 / 82	
		HR (95% CI)	1	0.99 (0.82, 1.19)	0.90 (0.71, 1.14)	0.4
	7	Participants / Incident cases	88,427 / 1,306	6,871 / 121	7,065 / 82	
		HR (95% CI)	1	0.99 (0.82, 1.19)	0.90 (0.71, 1.14)	0.4

[1]Median follow-up times for overall, breast, prostate and obesity-related cancers were, respectively, 7.8, 7.7, 8.8 and 7.7 y. Person-years were, respectively 708,076, 551,546, 156,993 and 708,392. Multivariable Cox proportional hazard models were adjusted for (= main model) age (time-scale), sex (except for breast and prostate), BMI (continuous, kg/m2), height (continuous, cm), percentage of weight gain during follow-up (continuous), physical activity (categorical International Physical Activity Questionnaire variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), number of smoked cigarettes in pack-years (continuous), educational level (categorical: less than high school degree, <2 y after high school degree, ≥2 y after high school degree), number of 24h dietary records (continuous), family history of cancer (categorical: yes, no), prevalent diabetes (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable : kcal/d), daily intakes (continuous, g/d) of: alcohol, sodium, saturated fatty acids, fiber, sugar, fruit and vegetable, whole-grain foods and dairy products. Breast cancer models were also adjusted for age at menarche (categorical: <12 y old, ≥12 y old), age at first child (categorical: no child, before 30 y, ≥30 y), number of biological children (continuous), baseline menopausal status (categorical: menopausal, non-menopausal), oral contraceptive use at baseline and during follow-up (categorical: yes, no), and hormonal treatment for menopause at baseline and during follow-up (categorical: yes, no).

In addition, all models were mutually adjusted for artificial intense sweetener intake other than the one studied.

[2]Sex specific cutoffs among consumers were 17.35 mg/d in men and 19.00 mg/d in women for total intense artificial sweeteners, 14,45 mg/d in men and 15.39 mg/d in women for aspartame, 5.11 mg/d in men and 5.51 mg/d in women for acesulfame-K and 3.46 mg/d in men and 3.43 mg/d in women for sucralose.

Model 1: main model, with restriction of the study population to participants with at least four 24h-dietary records during the first two years.

Model 2: main model, excluding participants with prevalent diabetes.

Model 3: main model, adjusted for "Healthy" and "Western" dietary patterns derived by Principal Component Analysis, not adjusted for fruit and vegetable, whole food and dairy products intakes.

Model 4: main model, additionally adjusted for consumption of sugary drinks (continuous, ml/d).

Model 5: main model, adjusted for added sugar intakes (continuous, g/d), not adjusted for sugar intakes.

Model 6: main model, additionally adjusted for the proportion of ultra-processed foods intake (continuous, % of ultra-processed in the diet).

Model 7: main model, additionally adjusted for weight-loss diet during the first two years of follow-up (categorical: yes, no).

References:

1. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ.* 2009;338:b2393.

2. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med.* 2010;29(9):1037-1057. doi:10.1002/sim.3841

Annexe 7 : Article : "Nitrites and nitrates from food additives and natural sources and cancer risk: results from the NutriNet-Santé cohort" (en révision)

Nitrites and nitrates from food additives and natural sources and cancer risk: results from the NutriNet-Santé cohort.

Eloi Chazelas, MSc[1,2], Fabrice Pierre[2,3], Nathalie Druesne-Pecollo, PhD[1,2], Younes Esseddik, MSc[1], Fabien Szabo de Edelenyi, PhD[1], Cédric Agaesse, RD[1], Alexandre De Sa, RD[1], Rebecca Lutchia, RD[1], Stéphane Gigandet[4], Bernard Srour, PharmD, PhD[1,2], Charlotte Debras, MSc[1,2], Inge Huybrechts, PhD[2,5], Chantal Julia, MD, PhD[1,6], Emmanuelle Kesse-Guyot, PhD[1,2], Benjamin Allès, PhD[1], Pilar Galan, MD, PhD[1,2], Serge Hercberg, MD, PhD[1,2,6], Mélanie Deschasaux-Tanguy, PhD[1,2], Mathilde Touvier, PhD[1,2]

[1] Sorbonne Paris Nord University, Inserm U1153, Inrae U1125, Cnam, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center – University of Paris (CRESS), Bobigny, France
[2] French network for Nutrition And Cancer Research (NACRe network), Jouy-en-Josas, France, http://www.inrae.fr/nacre
[3] Toxalim (Research Centre in Food Toxicology), Université de Toulouse, INRAE, ENVT, INP-Purpan, UPS, Toulouse, France.
[4] Open Food Facts, Saint-Maur-des-Fossés, France
[5] International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, France
[6] Public Health Department, Avicenne Hospital, AP-HP, Bobigny, France

Declarations:

Running Head: Nitrites, nitrates and cancer risk

Funding: The NutriNet-Santé study was supported by the following public institutions: Ministère de la Santé, Santé Publique France, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Institut National de la Recherche Agronomique (INRAE), Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM) and University Sorbonne Paris Nord. EC was supported by a Doctoral Funding from University Sorbonne Paris Nord - Galilée Doctoral School. CD was supported by a grant from the French National Cancer Institute (INCa). This project has received funding from the European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (grant agreement No 864219), the French National Cancer Institute (INCa_14059), the French Ministry of Health (arrêté 29.11.19) and the IdEx Université de Paris (ANR-18-IDEX-0001). This project was awarded the NACRe (French network for Nutrition And Cancer Research) Partnership Label. This work only reflects the authors' view and the funders are not responsible for any use that may be made of the information it contains. Researchers were independent from funders. Funders had no role in the study design, the collection, analysis, and interpretation of data, the writing of the report, and the decision to submit the article for publication.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements: We thank Thi Hong Van Duong, Régis Gatibelza, Jagatjit Mohinder and Aladi Timera (computer scientists); Julien Allegre, Nathalie Arnault, Laurent Bourhis, Nicolas Dechamp (data-manager/statisticians); Sandrine Kamdem (health event validator); Maria Gomes (Nutrinaute support) for their technical contribution to the NutriNet-Santé study. We also thank all the volunteers of the NutriNet-Santé cohort.

Contributorship statement and guarantor:

The authors' contributions were as follows – EC, NDP, YE, FSE, CA, ADS, RL, SG developed the additives composition database and matched consumption/composition data. CA coordinated dietitian work, FSE, data management work, NDP, YE global technical work. NDP, YE, EC, MT supervised this technical work. EC, FP and MT: designed the research; EC: performed statistical analysis; MT: supervised statistical analysis; EC drafted the manuscript; MT supervised the writing; All authors: contributed to the data interpretation, revised each draft for important intellectual content and approved the final manuscript.
MT had primary responsibility for the final content, she is the guarantor. None of the authors reported a conflict of interest related to the study. The funders had no role in the design, implementation, analysis, or interpretation of the data. The corresponding author (EC) attests that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted.

Transparency statement:

Dr Touvier (the guarantor) affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned have been explained.

IARC disclaimer:

Where authors are identified as personnel of the International Agency for Research on Cancer / World Health Organization, the authors alone are responsible for the views expressed in this article and they do not necessarily represent the decisions, policy or views of the International Agency for Research on Cancer / World Health Organization

Patient involvement statement:

The research question developed in this article corresponds to a strong concern of the participants involved in the NutriNet-Santé cohort, and of the public in general. Participants to the study are thanked in the Acknowledgements section. The results of the present study will be disseminated to the NutriNet-Santé participants through the cohort website, public seminars and a press release.

Corresponding author:

Eloi Chazelas
Sorbonne Paris Nord University, Inserm U1153, Inrae U1125, Cnam, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center – University of Paris (CRESS)
SMBH Paris 13, 74 rue Marcel Cachin F-93017 Bobigny Cedex, France
E-mail: e.chazelas@eren.smbh.univ-paris13.fr

ORCID: 0000-0002-4156-0026
Twitter: @ChazelasE
Tel: +33 1 48 38 73 78
Fax: 01 48 38 89 76

Word count: 3966; Tables: 4; Figures: 1; Supplemental material (Appendixes): 6
Keywords: nitrites; nitrates; food additives; cancer risk; prospective cohort

ABBREVIATIONS

ANSES: French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety

BMI: Body Mass Index

EFSA: European Food Safety Authority

GNPD: Global New Products Database

GSFA: General Standard for Food Additives

IARC: International Agency for Research on Cancer

ICD-10: International Classification of Diseases, 10th Revision

IPAQ: International Physical Activity Questionnaire

NOCs: N- nitroso compounds

WCRF: World Cancer Research Fund

ABSTRACT

Background

Nitrates and nitrites occur naturally in water and soil and are commonly ingested from drinking water and dietary sources. They are also used as food additives in processed meats to increase shelf life and to avoid bacterial growth. These compounds could have a role in the carcinogenicity of processed meat.

Objective

To investigate the relationship between nitrate and nitrite intakes (distinguishing between natural food, water and food additive sources) and the risk of cancer in a large prospective cohort with detailed and up to date dietary assessment.

Design

Population based prospective cohort study.

Setting

Overall, 101,056 adults from the French NutriNet-Santé cohort study (2009-ongoing) were included. Consumption of nitrites and nitrates was evaluated using repeated 24h dietary records, linked to a comprehensive food composition database and accounting for details of commercial names/brands of industrial products.

Main outcome measures

Associations between nitrite and nitrate exposures and the risk of cancer (overall and by main cancer sites) were assessed by Cox hazard models adjusted for known risk factors.

Results

During follow-up, 3311 first incident cancer cases were diagnosed (among which 966 breast and 400 prostate cancers). Compared with non-consumers, higher consumers of nitrates from food additives had higher risk of breast cancer (HR=1.24 (1.03-1.48), P=0.02); this was more specifically observed for potassium nitrate (e252, HR=1.25 (1.04-1.50), P=0.01). Higher consumers of nitrites from food additives had higher risk of prostate cancer (HR=1.58 (1.14-2.18), P=0.008), specifically for sodium nitrite (e250, HR=1.62 (1.17-2.25), P=0.004). No significant association was observed for nitrates and nitrites from natural sources.

Conclusions

In this large prospective cohort, food additive nitrates were positively associated with breast cancer risk and food additive nitrites were positively associated with prostate cancer risk. While these results need confirmation in other large-scale prospective studies, they provide new insights in a context of lively debate around the ban of nitrite additives in the food industry.

Study registration

The NutriNet-Santé cohort is registered at clinicaltrials.gov (NCT03335644).

INTRODUCTION

Nitrates and nitrites occur naturally in water and soil and are commonly ingested from drinking water and a variety of dietary sources (1). They are also frequently used as food additives to increase shelf life and avoid bacterial growth (preservative function), and to provide a red coloration to ham and other processed meats (cosmetic purposes) (1). Their use as food additives is massive: for instance, more than 15,000 industrial references contain added nitrites or nitrates in the current French food market (2).

In several countries, debates recently emerged regarding a potential banning of nitrites as food additives. In France, a parliamentary inquiry commission has been opened at the National Assembly on the opportunity of such a ban and is now awaiting the official expertise of the French food safety authority (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety, ANSES), which should be issued by the end of 2021. Experimental studies are accumulating and seem to support a prohibiting strategy. They highlighted the conversion, by the oral microbiota, of part of the ingested nitrates into nitrites, which form *N*-nitroso compounds in the digestive tract (NOCs), considered as potential carcinogens in humans and proven carcinogens in a number of animal species (3–5).

However, epidemiological data in humans are still very limited (6). The current state of knowledge lead the International Agency for Research on Cancer (IARC) to classify processed meat consumption as "carcinogenic to humans" (group 1) (7), consistent with the conclusions of the World Cancer Research Fund (WCRF) (8). Beyond other mechanistic hypotheses, notably involving heme iron, carcinogenic properties of NOCs from nitrite additives used in processed meat are serious candidates to explain these links. Indeed, ingested nitrate or nitrite under conditions that result in endogenous nitrosation is classified as probably carcinogenic to humans (group 2A) by IARC (1).

Two meta-analyses recently highlighted positive associations between nitrates (but not nitrites) from overall diet and colorectal (9) and ovarian (10) cancer risks. In a third meta-analysis, high or moderate nitrites intake from overall diet was associated with higher risk of gastric cancer (11). Regarding other cancer sites, the number of studies is very scarce, in particular for breast and prostate, which are the most frequent cancers in several countries (12). To our knowledge, only two studies were conducted for breast cancer: a significant positive association was found between nitrites from processed meat and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study (13), and no association was observed with nitrates from overall diet in the Iowa Women's Health Study (14). Only one study was published for prostate cancer, highlighting significant positive associations with nitrite and nitrate intakes from processed meat (15). Besides, most of these studies did not distinguish natural versus food additive nitrites/nitrates, while differential effects have been suggested depending on the source (16). Indeed, antioxidants – natural inhibitors of the formation of NOCs (17) – are naturally present in the same sources than natural nitrites and nitrates (mainly fruits and vegetables) and may reduce the carcinogenic potential of nitrites and nitrates from natural sources. Also, no study provided details on specific nitrite/nitrate food additives. Thus, the aim of this study was to investigate the relationship between nitrate and nitrite intakes (coming from different sources: natural food sources, water and food additive sources) and the risk of cancer (overall and by most frequent cancer sites) in a large prospective cohort with detailed and up-to-date dietary assessments which includes details of commercial names/brand of products to properly estimate individual additive exposure.

METHODS

Study population

NutriNet-Santé is a French online cohort launched in 2009, which aims to study the associations between nutrition and health as well as the determinants of eating behaviors and nutritional status. It has already been described in detail (18). Since May 2009, participants over the age of 18 with Internet access have been continuously recruited from the general population through large multimedia campaigns. Participants are followed using an online platform connected to their email address and questionnaires are completed online on a dedicated website (https://etude-nutrinet-sante.fr). All participants provided informed electronic consent. The NutriNet-Santé study is registered on ClinicalTrials.gov as NCT03335644 and is conducted according to the Declaration of Helsinki guidelines and approved by the Institutional Review Board of the French Institute for Health and Medical Research (IRB Inserm) and the "Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés" (CNIL n°908450/n°909216).

Data collection

At inclusion, participants were asked to complete a set of five questionnaires related to sociodemographic and lifestyle characteristics (e.g., date of birth, sex, educational level, smoking status) (19), anthropometry (20,21), physical activity (validated seven day International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) (22), health status (e.g., personal and family history of diseases, menopausal status, drug use including hormonal treatment for menopause and oral contraceptives) and dietary intakes.

Dietary assessment

At inclusion and every six months thereafter (to vary the season of completion and consider seasonal variation in dietary intakes), participants were invited to complete a series of three non-consecutive, web-based 24h-dietary records (validated against an interview by a trained dietitian (23) and against blood and urinary biomarkers (24,25)), randomly assigned over a two-week period (two week-days and one weekend day). Participants reported all foods and beverages consumed on any eating occasion. Portion sizes were estimated by participants using validated photographs or usual serving containers (26). To assess daily intakes of macronutrients, micronutrients, alcohol, and total calories, dietary consumption data were linked to the NutriNet-Santé food composition database which contains more than 3,500 generic items (27). Besides, participants were asked whether each food product was home-made or industrial and, the brand and commercial name were collected for each industrial product. Intakes from home-made composite dishes were estimated by referring to French recipes as defined by nutrition professionals. Baseline habitual dietary intakes were averaged from all 24h-dietary records provided during the first two years of follow-up (at least two 24h records mandatory for inclusion in the study). Identification of dietary under-reporting was performed based on the method proposed by Black, by using the basal metabolic rate and Goldberg cut-offs. Under-reporters of energy intake were excluded (28).

Nitrite and nitrate intakes

Nitrite and nitrate intakes were estimated combining contributions of food additives: potassium nitrite (e249), sodium nitrite (e250), sodium nitrate (e251) and potassium nitrate (e252). Because they can also naturally occur in food products, we also estimated intakes from natural presence in food and drinking water.

Appendix 1 describes the determination process of food additive exposure. In brief, for each food consumption declaration, the presence of each food additive (qualitative composition data) and if relevant, its dose (quantitative composition data) were searched. To determine the qualitative presence/absence of food additives, three complementary databases were used: OQALI (29), a national database hosted by the French food safety authority (ANSES) to

characterize the quality of the food supply, Open Food Facts, an open collaborative database of food products marketed worldwide (2), and Mintel Global New Products Database (GNPD) (30), an online database of innovative food products in the world. When several composition data existed for a same product at different dates (reformulations), the date of consumption in the cohort (year) was considered in the matching of composition data (dynamic matching). The quantitative composition of additives was derived from several sources. First, 2677 ad-hoc laboratory assays were carried out for the main additive-vector food pairs, among which 700 assays on nitrites and nitrates (ad hoc assays committed by our laboratory or by the consumers' association "UFC Que Choisir"). The second step in the absence of data for a given food was the use of doses by generic food categories transmitted by the European Food Safety Authority (EFSA). Last, generic doses from the Codex General Standard for Food Additives (GSFA) (31) were used. The decision tree in Appendix 1 describes this process in details.
To estimate natural nitrite and nitrate intakes in foods, EFSA's concentration levels for natural sources and contamination from agricultural practices were used by food category (32,33). To estimate intakes through water consumption, we used national results of the official sanitary control of tap water, by region (34).

Case ascertainment

Health events were reported through an annual questionnaire, a specific check-up questionnaire every 6 months or at any time through a specific interface on the study website. Each incident cancer reported was reviewed by a physician from the study team who contacted the participants and asked them to provide relevant medical records. When additional information was needed, the patient's physician, hospital, or both were also contacted. All medical data were reviewed by a committee of physicians. Besides, the NutriNet-Santé cohort is linked to the medico-administrative databases of the national health insurance system (SNIIRAM databases) and to the French national cause specific mortality registry (CépiDC). Based on these databases, we were able to complete the information concerning health events and deaths, thus limiting any potential bias due to participants with cancer who might not report their disease to the study investigators. Cancer cases were classified using the ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th Revision). In this study, we considered as cases all primary cancers diagnosed between the inclusion date and January 12, 2021, with the exception of basal cell carcinoma of the skin, which was not considered as cancer.

Statistical analysis

After exclusion of energy under-reporters and prevalent cancer cases at baseline, 101,056 participants were included in this study (flowchart in Appendix 2). Multiple Imputation by Chained Equations method by fully conditional specifications (20 imputed datasets) was performed to handle missing data for the following covariates: smoking status (0.2% of missing data), level of education (6.2%), physical activity level (14.0%), height (0.8%), and BMI (0.8%). For nitrites and nitrates from total exposure and from natural sources, we defined sex-specific tertiles of intakes, based on the whole population. For nitrites and nitrates from food additives, as the number of non-consumers was substantial (>25%), 3 categories of intakes were defined: non-consumers, low consumers and high consumers (the latter two being separated by sex-specific median among consumers). Potassium nitrite (e249) and sodium nitrate (e251) were consumed by less than 1% of the population. They were therefore taken into account in the total food additive analyses, but their individual associations were not studied. Main studied cancers were overall, breast, and prostate cancers (the most frequent sites in the cohort). Colorectal cancer was studied in secondary analyses (limited number of cases). Cox proportional hazards models with age as the primary timescale were used to evaluate the association between the consumption of nitrites and nitrates and cancer risk. We tested the

proportional hazard assumption of the Cox model by using rescaled Schoenfeld-type residuals and by performing the Grambsch-Therneau test (35). Log-linearity of exposure variable hazard rates was validated using restricted cubic spline functions (36). Participants contributed person time until the date of diagnosis of cancer, the date of last completed questionnaire, the date of death, or January 12, 2021, whichever occurred first.

Main model was adjusted for age (time scale), sex, energy intake without alcohol (kcal/d, continuous), alcohol, sodium, sugar, saturated fatty acids, and fiber intakes (g/d, continuous), sodium and heme iron intakes (mg/d, continuous), BMI (kg/m^2, continuous), height (cm, continuous), physical activity (high, moderate, low, calculated according to IPAQ recommendations (37)), smoking status (never, former, current smokers), number of 24 hour dietary records (continuous), family history of cancer (yes/no), educational level (primary, secondary, undergraduate, postgraduate). All models were mutually adjusted for nitrate/nitrite intakes other than the specific one studied: for instance, when sodium nitrite (e250) was studied, models were adjusted for potassium nitrite (e249), natural nitrite, and overall nitrate intakes. Stratifications by menopausal status were performed for breast cancer analyses. For these, women contributed person time to the "premenopausal model" until their age at menopause and to the "postmenopausal model" from their age at menopause. For breast cancer analyses, additional adjustments were made for the age at menarche (categorical: <12 y old, ≥12 y old), age at first child (categorical: no child, before 30 y, ≥30 y), number of biological children (continuous), menopausal status at baseline (menopausal/non-menopausal), hormonal treatment for menopause at baseline and during follow-up (for main breast cancer model and postmenopausal analyses, yes/no), and oral contraception use at baseline and during follow-up (for main breast cancer model and premenopausal analyses, yes/no).

As it has been suggested that antioxidants may inhibit the formation of NOCs (17), interactions with antioxidant intakes (total intake of vitamin A, C, E, selenium and zinc) as well as fruit and vegetable intakes were tested as secondary analyses. Interactions with heme iron intakes were also tested, as it may enhance endogenous NOC formation (38). Interaction variables were defined as two categories separated by sex-specific median. Several models were also tested as sensitivity analyses: 1) restriction of the population study to the participants with at least five 24h dietary records during the first two years of follow-up, 2) exclusion of cases occurring during the first 2 years of follow-up to challenge a potential reverse causality bias, 3) additional adjustment for antioxidant and fruit and vegetable intakes, 4) additional adjustment for the proportion in weight of ultra-processed food intake in the diet (as defined by the NOVA classification (39,40)).

All tests were two sided, with $P<0.05$ considered to be statistically significant. R version 3.6.3 (R Foundation, Vienna, Austria) was used for the analyses.

RESULTS

Among the 101,056 participants included (78.5% women), mean age at baseline was 42.3 (SD 14.5) and mean number of dietary records was 5.5 (SD 3.0). Table 1 shows the baseline characteristics of the study population according to quantiles of nitrite intakes from food additives (non-consumers, low, and high consumers, separated by sex-specific median among consumers). Compared with non-consumers of nitrite additives, higher consumers were more likely to be males, younger individuals, less physically active, less educated and with a higher BMI. In terms of nutritional intakes, they had higher caloric, alcohol, sugar, sodium and heme iron intakes and lower fiber intakes. Median intake of nitrite additives was slightly higher among men compared to women (0.15 vs 0.11 mg/d, data not tabulated). The Pearson correlation coefficient between nitrate and nitrite additives was 0.24.

Contributors to total nitrite intake ranked as follows: natural presence/contamination in foods (mean (SD): 5.3 (SD 3.2) mg/d, 95.3%), food additives (0.3 (SD 0.6) mg/d, 4.7%) and natural presence/contamination in water (0.0004 (SD 0.005) mg/d, 0.01%). Contributors to total nitrate intake were: natural presence/contamination in foods (197.5 (SD 110.1) mg/d, 93.0%), natural presence/contamination in water (14.7 (SD 12.4) mg/d, 6.9%), and food additives (0.2 (SD 0.4) mg/d, 0.1%). Figure 1 illustrate natural food sources of nitrites and nitrates. For both, the main vector was vegetables and vegetable-based preparations (41% and 61%, respectively), followed by processed meat for nitrites (19%) and seasonings for nitrates (24%).
The percentage of consumers for each nitrite and nitrate additive were as follows: sodium nitrite (e250): 73.9%, potassium nitrate (e252): 31.6%, potassium nitrite (e249): 0.9% and sodium nitrate (e251): 0.9%. For nitrites and nitrates as food additives, the main vector was processed meat consumed as such and followed by various types of dishes containing processed meat.

During follow-up (median follow-up time 6.7 years), 3311 first incident cancer cases were diagnosed, among which 966 breast cancers (381 premenopausal, 585 postmenopausal), 400 prostate cancers and 268 colorectal cancers.
The proportional hazard assumptions of the Cox models were met, as well as the log-linearity of exposure variable hazard rates (Appendix 3). Tables 2, 3, 4 show the associations between nitrites and nitrates intakes (total, natural sources, food additives) and overall, breast, and prostate cancer risk, respectively.
No association was detected for total nitrite and nitrate intakes, nor for intakes from natural sources. Compared with non-consumers, higher consumers of food additive nitrates had higher risk of breast cancer (HR=1.24 (1.03-1.48), P=0.02), especially for potassium nitrate (e252) (HR=1.25 (1.04-1.50), P=0.01). These associations were more specifically observed among premenopausal women (HR=1.40 (1.10- 1.78), P=0.006 for food additive nitrates and HR=1.41 (1.11- 1.80), P =0.005 for potassium nitrate e252, Appendix 4). Higher consumers of food additive nitrites and specifically sodium nitrite (e250) had higher risk of first incident prostate cancer (HR=1.58 (1.14-2.18), P=0.008 and HR=1.62 (1.17-2.25), P=0.004, respectively). Although similar HRs were observed for colorectal cancer (1.22 (0.85-1.75) for food additive nitrites and 1.26 (0.90-1.76) for food additive nitrates), no significant association was detected in this study probably due to limited statistical power for this cancer location (Appendix 5).
No interaction was detected between nitrite/nitrate exposures and heme iron, antioxidant, or fruit and vegetable intakes (all P>0.1, data not tabulated). Sensitivity analyses did not substantially modify the results (Appendix 6).

DISCUSSION

In this large prospective cohort study, food additive nitrates intakes, in particular potassium nitrate (e252), were associated with increased breast cancer risk, specifically premenopausal breast cancer, and nitrite additives intakes, especially sodium nitrite (e250), were positively associated with prostate cancer risk. No association was detected for nitrites or nitrates from natural sources.

Comparison with epidemiological literature

In the U.S. NIH-AARP Diet and Health Study, nitrites from processed meat were positively associated with postmenopausal breast cancer, but nitrate intakes were not studied (13). In the American Iowa Women's Health Study, nitrates from overall diet and from water were not associated with breast cancer risk and nitrites were not studied (14,41). Comparisons with our results are not straightforward since the above-mentioned studies did not differentiate natural versus additive sources. Consistent with our results, nitrites from processed meat were associated with prostate cancer risk in the NIH-AARP study, and an association was also found

with nitrates from meat (15). Two recent meta-analyses suggested positive associations between total nitrate intake and colorectal (<15 studies included, not distinguishing prospective cohorts from case controls) (9) and ovarian (3 cohorts included) (10) cancer risks. One meta-analysis suggested an association between total nitrite intake and gastric cancer risk (19 studies included, not distinguishing cohorts from case controls) (11).
A few studies suggested associations for other cancer locations: dietary nitrate intakes (but not nitrites) were associated with thyroid cancer risk among men of the U.S. NIH-AARP cohort (42). Nitrites from water (but not from food) were positively associated with bladder cancer risk in the Iowa Women's Health Study (43). In the same cohort, nitrates from water and nitrites from processed meat were associated with renal cancer among older women (44). Total nitrites were associated with increased esophageal squamous cell carcinoma in the Netherlands Cohort Study (45), and nitrites from processed meat were associated with pancreatic cancer (46). In the present study, we did not detect significant associations with colorectal cancer risk, but statistical power was limited for this location and would need further investigation with longer follow-up. The number of cases was also too limited to study other specific cancer locations.

Mechanisms

The associations observed in this study are consistent with experimental data on NOCs. These compounds could result from endogenous synthesis. Indeed, a high-red meat diet led to the endogenous synthesis of NOCs in the colon during an experiment on healthy volunteers (47). They can also result from exogenous exposure from nitrites (and nitrates, partly converted by the oral microbiota into nitrites). NOCs are a potential human carcinogen and proven carcinogen in certain animal species (3,4,48). Nitrosamines, a specific type of NOC, must be activated by specific cytochrome P450 enzymes to be carcinogenic (1), which have been detected in many tissues including those of the breast (49). Heme iron is found at high levels in red meat and also enhances endogenous NOC formation (38), but it is unlikely that it may have driven the observed results since our models were adjusted for heme iron and since no interaction was detected with this compound.
In this study, only nitrites and nitrates as food additives were associated with cancer risk, yet their contribution to total nitrite/nitrate intakes were relatively low in comparison with natural sources. Since most natural nitrites and nitrates come from vegetables that are naturally rich in antioxidants, it can be hypothesized that these antioxidants – natural inhibitors of the formation of NOCs (17) – may have reduced the carcinogenic potential of nitrites and nitrates from these sources. This warrants confirmation in future experimental and epidemiological studies.

Strengths and limitations

Strengths of this study include its large sample size, its prospective design, and the detailed assessment of nitrites and nitrates exposure from different sources. Indeed, repeated 24-hour records allowed us to collect precise information on a wide range of foods containing nitrites and nitrates, with information about their source: natural presence or contamination, versus addition as food additives. As doses of food additives may vary according to brands for a same type of product, commercial names/brands were collected and accounted for, which represents an important asset compared to most nutritional studies worldwide. Three complementary databases were used to determine their qualitative additive composition and thousands of assays were performed and complemented with EFSA and GSFA data to retrieve information on quantitative doses. However, some limitations must be acknowledged. First, caution is needed in the generalizability of the findings since participants of the NutriNet-Santé cohort were more often women, with health conscious behaviors and higher socio-professional and educational levels than the general French population (50). This may have led to a greater consumption of fruit and vegetables and a lower consumption of processed meat, which could explain that

compared to EFSA's exposure simulations, natural nitrite and nitrate intakes were higher in the NutriNet-Santé cohort, while the opposite trend was observed for nitrite and nitrate additives. Indeed, in EFSA's simulations (data from the INCA2 nationally representative survey for France, 2006-2007), total nitrite intake was 0.04 mg/kg of body weight (32) and total nitrate intake was 1.6 mg/kg bw (33), versus 0.09 and 3.34 mg/kg bw in the NutriNet-Santé cohort, respectively (data not tabulated). Conversely, intakes from food additives were higher in EFSA's simulation compared to NutriNet-Santé: 0.01 to 0.04 mg/kg bw for nitrites and 0.05 to 0.10 mg/kg bw for nitrates (for all countries, as data specific to countries was not presented in the report), versus a mean of 0.004 for nitrites and 0.003 mg/kg bw for nitrates in the NutriNet-Santé cohort. Also, when comparing processed meat intakes with the INCA2 study, the consumption rate of processed meat was 26% in the NutriNet-Santé cohort, versus 91.1% in the INCA2 study (median 12.5 versus 28.6 g/d). It can be hypothesized that the associations observed in the present study for nitrite/nitrate additives and cancer risk may be even stronger in the general population, with higher levels of exposure and increased contrast between compared groups.

Secondly, the number of cases was limited for some cancer locations, thus reducing the statistical power, which could have impaired our ability to detect associations, particularly for colorectal cancer.

Also, several sociodemographic and lifestyle characteristics were associated with the consumption of nitrites and nitrates as food additives. These parameters were largely accounted for in our multivariable statistical models, but the possibility of residual confounding cannot entirely be ruled out due to the observational design of this study.

Finally, industrial products may be reformulated across time by choice of manufacturers or regulation requirements, thereby complicating the exposure assessment. However, bias linked to this aspect was limited since the composition and consumption data were matched considering the year (dynamic matching), accounting for different compositions of a same product/brand depending on its year of consumption.

Conclusion

In this large prospective cohort, food additive nitrate intakes were positively associated with breast cancer risk (specifically premenopausal) and food additive nitrite intakes were positively associated with prostate cancer risk. These results support previous mechanistic data demonstrating that these preservatives may lead to the formation of NOCs, potential carcinogens in humans (3). While these results need confirmation in other large-scale prospective studies and experimental research, they provide new insights in a context of lively debate around the ban of nitrite additives in the food industry. At the individual/patient level, several public health authorities worldwide recommend to limit the consumption of foods containing controversial additives, in the name of the precautionary principle (51,52).

Table 1: Baseline characteristics of the study population, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n=101,056)

Characteristics	All participants	Categories of nitrite intakes from food additives*			P-trend
		Non-consumers	Lower consumers	Higher consumers	
Number of participants	101056 (100.0)	26337 (26.1)	37360 (36.9)	37359 (36.9)	<0.001
Mean (SD) age (years)	42.26 (14.51)	41.77 (14.6)	44.00 (14.7)	40.88 (14.1)	<0.001
Women	79284 (78.5)	20894 (79.3)	29195 (78.1)	29195 (78.1)	<0.001
Mean (SD) height (cm) **	166.75 (8.1)	166.71 (8.1)	166.48 (8.1)	167.04 (8.1)	<0.001
Mean (SD) BMI (kg/m^2) **	23.69 (4.5)	23.33 (4.5)	23.56 (4.2)	24.08 (4.8)	<0.001
Family history of cancer (%) §	17083 (16.9)	4202 (16.0)	6876 (18.4)	6005 (16.1)	<0.001
IPAQ physical activity level (%):					<0.001
high	28631 (28.3)	7849 (29.8)	10874 (29.1)	9908 (26.5)	
moderate	37337 (36.9)	9591 (36.4)	14067 (37.7)	13679 (36.6)	
low	20988 (20.8)	5145 (19.5)	7513 (20.1)	8330 (22.3)	
missing	14100 (14.0)	3752 (14.2)	4906 (13.1)	5442 (14.6)	
Education level (%):					<0.001
primary	2635 (2.6)	730 (2.8)	984 (2.6)	921 (2.5)	
secondary	32226 (31.9)	8123 (30.8)	11913 (31.9)	12190 (32.6)	
undergraduate	27397 (27.1)	7021 (26.7)	9923 (26.6)	10453 (28.0)	
postgraduate	32495 (32.2)	8889 (33.8)	12125 (32.5)	11481 (30.7)	
missing	6303 (6.2)	1574 (6.0)	2415 (6.5)	2314 (6.2)	
Smoking status:					<0.001
current	17575 (17.4)	4820 (18.3)	5975 (16.0)	6780 (18.1)	
former	32538 (32.2)	8424 (32.0)	12300 (32.9)	11814 (31.6)	
never	50703 (50.2)	12968 (49.2)	19030 (50.9)	18705 (50.1)	
missing	240 (0.2)	125 (0.5)	55 (0.1)	60 (0.2)	
Oral contraception ‡	22281 (28.1)	5335 (25.5)	7698 (26.4)	9248 (31.7)	<0.001
Use of hormonal treatment for menopause ‡	3388 (4.3)	823 (3.9)	1475 (5.1)	1090 (3.7)	<0.001
Mean (SD) number of biological children ‡	1.28 (1.24)	1.16 (1.25)	1.39 (1.24)	1.26 (1.23)	<0.001
Mean (SD) energy intake without alcohol (kcal/d):	1900.60 (471.8)	1828.33 (489.9)	1885.07 (443.6)	1967.09 (477.2)	<0.001
Mean (SD) alcohol intake (g/d):	7.81 (11.83)	6.95 (11.69)	7.94 (11.43)	8.29 (12.28)	<0.001
Mean (SD) sugar intake (g/d):	92.29 (33.14)	91.08 (36.00)	92.66 (31.31)	92.76 (32.80)	<0.001
Mean (SD) fiber intake (g/d):	19.46 (7.26)	20.87 (8.93)	19.36 (6.57)	18.56 (6.38)	<0.001
Proportion of ultra-processed food in the diet (%)	35.12 (13.76)	33.08 (15.00)	33.92 (12.88)	37.74 (13.27)	< 0.001
Mean (SD) sodium intake (mg/d):	2718.88 (891.7)	2451.35 (902.3)	2669.86 (807.2)	2956.49 (903.3)	<0.001
Mean (SD) heme iron intake (mg/d):	1.21 (1.19)	1.05 (1.36)	1.21 (1.11)	1.32 (1.13)	<0.001
Mean (SD) total nitrate intake (mg/d)	212.44 (112.2)	226.76 (131.2)	212.71 (105.1)	202.07 (103.3)	<0.001
Mean (SD) total nitrite intake (mg/d)	5.61 (3.36)	4.98 (3.43)	5.40 (2.95)	6.27 (3.56)	<0.001
Mean (SD) nitrate intake from natural sources (mg/d)	212.26 (112.3)	226.64 (131.2)	212.55 (105.1)	201.83 (103.3)	<0.001
Mean (SD) nitrite intake from natural sources (mg/d)	5.35 (3.30)	4.98 (3.40)	5.30 (2.95)	5.66 (3.40)	<0.001
Mean (SD) nitrate intake from additives (mg/d)	0.18 (0.40)	0.12 (0.40)	0.17 (0.38)	0.24 (0.50)	<0.001
Mean (SD) potassium nitrate (e252) intake (mg/d)	0.18 (0.42)	0.12 (0.40)	0.16 (0.36)	0.24 (0.48)	<0.001
Mean (SD) nitrite intake from additives (mg/d)	0.26 (0.64)	0.00 (0.00)	0.10 (0.05)	0.61 (0.95)	<0.001
Mean (SD) sodium nitrite (e250) intake (mg/d)	0.23 (0.32)	0.00 (0.00)	0.10 (0.05)	0.52 (0.37)	<0.001

Values are n (%) unless stated otherwise.
IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; 1 kcal=4.18 kJ=0.00418 MJ.
* Categories of consumption were defined as: non-consumers, low consumers and high consumers, separated by the sex-specific median among consumers, i.e. 0.19 mg/d in women and 0.25 mg/d in men.
** Height and BMI were missing for 789 participants.
§ Among first degree relatives.

‡ Among women.

Table 2: Associations between nitrite and nitrate exposures by sources and overall cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n=101,056)

Exposure		Sex-specific categories of intakes*			P_{trend}
		1	2	3	
Total nitrites	N cases / N total	831 / 33686	1262 / 33685	1218 / 33685	
	HR (95% CI)	Ref	1.04 (0.95-1.14)	1.01 (0.91-1.11)	0.9
Nitrites from natural sources	N cases / N total	828 / 33686	1243 / 33685	1240 / 33685	
	HR (95% CI)	Ref	1.00 (0.91-1.09)	0.97 (0.88-1.08)	0.5
Nitrites from food additives	N cases / N total	639 / 26337	1467 / 37360	1205 / 37359	
	HR (95% CI)	Ref	1.08 (0.98-1.19)	1.08 (0.98-1.20)	0.3
Sodium nitrite (e250)	N cases / N total	639 / 26397	1463 / 37331	1209 / 37328	
	HR (95% CI)	Ref	1.08 (0.98-1.19)	1.10 (0.99-1.21)	0.2
Total nitrates	N cases / N total	740 / 33686	1195 / 33686	1376 / 33684	
	HR (95% CI)	Ref	1.02 (0.93-1.12)	1.02 (0.92-1.13)	0.8
Nitrates from natural sources	N cases / N total	741 / 33686	1196 / 33686	1374 / 33684	
	HR (95% CI)	Ref	1.02 (0.93-1.12)	1.02 (0.92-1.13)	0.8
Nitrates from food additives	N cases / N total	1974 / 69083	760 / 15987	577 / 15986	
	HR (95% CI)	Ref	1.08 (0.99-1.18)	1.09 (0.99-1.20)	0.09
Potassium nitrate (e252)	N cases / N total	1975 / 69086	760 / 15985	576 / 15985	
	HR (95% CI)	Ref	1.08 (0.99-1.18)	1.09 (0.99-1.21)	0.07

HR: Cause-specific hazard ratios, CI: Confidence Interval
Median follow-up time: 6.7 years. Person years: 639,756.
Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for: age (time scale), sex, energy intake without alcohol (kcal/d, continuous), alcohol, sodium, sugar, saturated fatty acids, and fiber intakes (g/d, continuous), heme iron intakes (mg/d, continuous), BMI (kg/m2, continuous), height (cm, continuous), physical activity (high, moderate, low, calculated according to IPAQ recommendations), smoking status (never, former, current smokers), number of 24 hour dietary records (continuous), family history of cancer (yes/no), educational level (primary, secondary, undergraduate, postgraduate). All models were mutually adjusted for nitrate/nitrite intakes other than the specific one studied.

* For total nitrite and nitrate intakes and from natural sources, sex-specific tertiles of consumption were defined. Cutoffs were: 4.03mg/d and 5.55mg/d in women and 5.18mg/d and 7.44mg/d in men for total nitrites, 150.09mg/d and 233.89mg/d in women and 162.11mg/d and 251.59mg/d in men for total nitrates, 3.83mg/d and 5.29mg/d in women and 4.92mg/d and 7.07mg/d in men for nitrites from natural sources, 149.91mg/d and 233.75mg/d in women and 161.94mg/d and 251.32mg/d in men for nitrates from natural sources.
For nitrites and nitrates from food additives, 3 categories of consumption were defined: non-consumers, low consumers and high consumers (separated by sex-specific median among consumers). Cutoffs were: 0.19mg/d in women 0.25mg/d in men for nitrites from food additives, 0.36mg/d in women and 0.46mg/d in men for nitrates from food additives, 0.19mg/d in women and 0.25mg/d in men for sodium nitrite (e250), 0.36mg/d in women and 0.46mg/d in men for potassium nitrate (e252).

During overall follow-up 142 competing deaths occurred. Cause-specific hazard ratios for death in the higher consumers of total nitrites, nitrites from natural sources, nitrites from food additives, sodium nitrite (e250), total nitrates, nitrates from natural sources, nitrates from food additives, potassium nitrate (e252) were respectively: 0.65 (0.41-1.02), P=0.09; 0.58 (0.37-0.93), P=0.03; 1.17 (0.74-1.85), P=0.5; 1.15 (0.73-1.82), P=0.6; 0.99 (0.60-1.63), P=0.6; 1.05 (0.63-1.73), P=0.8; 0.93 (0.57-1.52), P=0.004; 0.94 (0.58- 1.53), P=0.8.

Table 3: Associations between nitrite and nitrate exposures by sources and breast cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n=79,284 women)

Exposure		Sex-specific categories of intakes*			P_{trend}
		1	2	3	
Total nitrites	N cases / N total	222 / 26428	382 / 26428	362 / 26428	
	HR (95% CI)	Ref	1.19 (1.00-1.41)	1.09 (0.90-1.32)	0.7
Nitrites from natural sources	N cases / N total	226 / 26428	369 / 26428	371 / 26428	
	HR (95% CI)	Ref	1.09 (0.92-1.30)	1.04 (0.86-1.26)	0.9
Nitrites from food additives	N cases / N total	175 / 20894	441 / 29195	350 / 29195	
	HR (95% CI)	Ref	1.22 (1.01-1.47)	1.15 (0.94-1.39)	0.8
Sodium nitrite (e250)	N cases / N total	175 / 20941	440 / 29172	351 / 29171	
	HR (95% CI)	Ref	1.22 (1.02-1.47)	1.16 (0.95-1.41)	0.6
Total nitrates	N cases / N total	219 / 26428	355 / 26428	392 / 26428	
	HR (95% CI)	Ref	0.99 (0.83-1.18)	0.99 (0.81-1.20)	1
Nitrates from natural sources	N cases / N total	220 / 26428	354 / 26428	392 / 26428	
	HR (95% CI)	Ref	0.98 (0.82-1.17)	1.00 (0.82-1.21)	1
Nitrates from food additives	N cases / N total	575 / 55461	224 / 11912	167 / 11911	
	HR (95% CI)	Ref	1.20 (1.02-1.41)	1.24 (1.03-1.48)	0.02
Potassium nitrate (e252)	N cases / N total	575 / 55463	224 / 11911	167 / 11910	
	HR (95% CI)	Ref	1.20 (1.02-1.41)	1.25 (1.04-1.50)	0.01

HR: Cause-specific hazard ratios, CI: Confidence Interval
Median follow-up time: 6.7 years. Person years: 500,421.
Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for: age (time scale), energy intake without alcohol (kcal/d, continuous), alcohol, sodium, sugar, saturated fatty acids, and fiber intakes (g/d, continuous), heme iron intakes (mg/d, continuous), BMI (kg/m2, continuous), height (cm, continuous), physical activity (high, moderate, low, calculated according to IPAQ recommendations), smoking status (never, former, current smokers), number of 24 hour dietary records (continuous), family history of cancer (yes/no), educational level (primary, secondary, undergraduate, postgraduate). All models were mutually adjusted for nitrate/nitrite intakes other than the specific one studied.
For breast cancer analyses, additional adjustments were made for the age at menarche (categorical: <12 y old, ≥12 y old), age at first child (categorical: no child, before 30 y, ≥30 y), number of biological children (continuous), menopausal status at baseline (menopausal/non-menopausal), hormonal treatment for menopause at baseline and during follow-up (yes/no), and oral contraception use at baseline and during follow-up (yes/no).

* For nitrites and nitrates from overall exposure and from natural sources, sex-specific tertiles of consumption were defined.
Cutoffs were: 4.03mg/d and 5.55mg/d in women for overall nitrites, 150.09mg/d and 233.89mg/d in women for overall nitrates, 3.83mg/d and 5.29mg/d in women for nitrites from natural sources, 149.91mg/d and 233.75mg/d in women for nitrates from natural sources.
For nitrites and nitrates from food additives, 3 categories of consumption were defined: non-consumers, low consumers and high consumers (separated by sex-specific median among consumers). Cutoffs were: 0.19mg/d in women for nitrites from food additives, 0.36mg/d in women for nitrates from food additives, 0.19mg/d in women for sodium nitrite (e250), 0.36mg/d in women for potassium nitrate (e252).

During women's follow-up 58 competing deaths occurred and 1296 competing cases of cancers other than breast were diagnosed. Cause-specific hazard ratios for death in the higher consumers of total nitrites, nitrites from natural sources, nitrites from food additives, sodium nitrite (e250), total nitrates, nitrates from natural sources, nitrates from food additives, potassium nitrate (e252) were respectively: 0.87 (0.43- 1.74), P=0.8; 0.96 (0.46- 1.99), P=0.9; 0.93 (0.47-1.85), P=0.9; 0.95 (0.48- 1.89), P=0.9; 0.94 (0.44- 2.00), P=0.8; 0.93 (0.44- 1.99), P=0.8; 0.83 (0.36- 1.90), P=0.6; 0.88 (0.38- 2.01), P=0.7.
Cause-specific hazard ratios for all cancers except breast in the higher consumers of total nitrites, nitrites from natural sources, nitrites from food additives, sodium nitrite (e250), total nitrates, nitrates from natural sources, nitrates from food additives, potassium nitrate (e252) were respectively: 1.06 (0.90- 1.24), P=0.5; 1.00 (0.85- 1.18), P=1; 0.98 (0.84- 1.15), P=0.8; 1.00 (0.85- 1.18), P=1; 0.96 (0.81- 1.14), P=0.6; 0.96 (0.81- 1.13), P=0.6; 1.03 (0.88- 1.21), P=0.7; 1.05 (0.89- 1.23), P=0.6.

Table 4: Associations between nitrite and nitrate exposures by sources and prostate cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n=21,772 men)

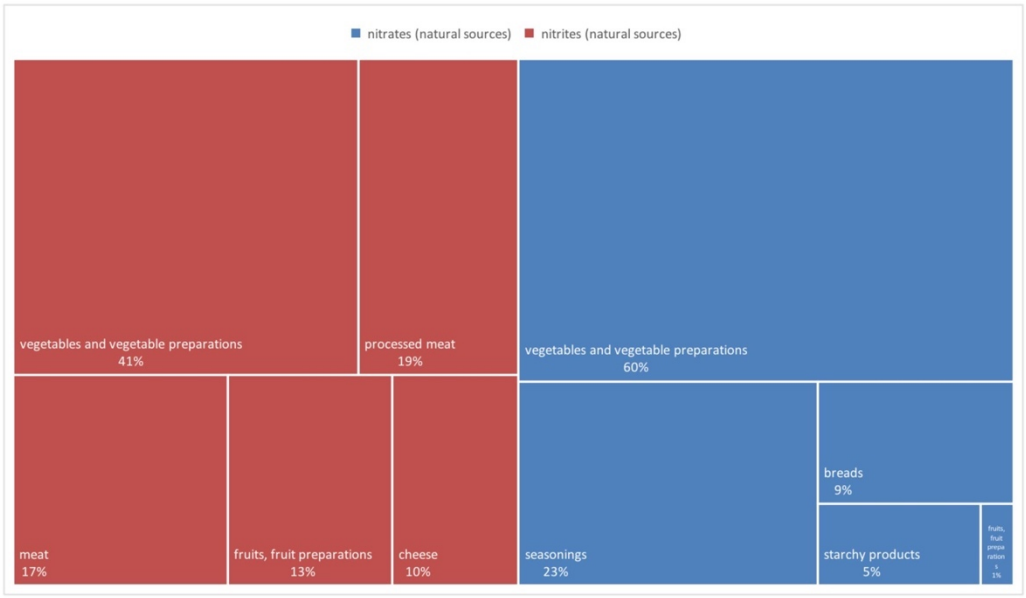
Exposure		Sex-specific categories of intakes*			P_{trend}
		1	2	3	
Total nitrites	N cases / N total	95 / 7258	169 / 7257	136 / 7257	
	HR (95% CI)	Ref	1.27 (0.97-1.65)	1.28 (0.95-1.73)	0.2
Nitrites from natural sources	N cases / N total	94 / 7258	167 / 7257	139 / 7257	
	HR (95% CI)	Ref	1.19 (0.91-1.55)	1.25 (0.92-1.68)	0.2
Nitrites from food additives	N cases / N total	56 / 5443	182 / 8165	162 / 8164	
	HR (95% CI)	Ref	1.30 (0.95-1.77)	1.58 (1.14-2.18)	0.008
Sodium nitrite (e250)	N cases / N total	56 / 5456	181 / 8159	163 / 8157	
	HR (95% CI)	Ref	1.31 (0.96-1.79)	1.62 (1.17-2.25)	0.004
Total nitrates	N cases / N total	74 / 7258	146 / 7258	180 / 7256	
	HR (95% CI)	Ref	1.16 (0.87-1.55)	1.18 (0.87-1.60)	0.4
Nitrates from natural sources	N cases / N total	74 / 7258	146 / 7258	180 / 7256	
	HR (95% CI)	Ref	1.16 (0.87-1.55)	1.16 (0.86-1.58)	0.4
Nitrates from food additives	N cases / N total	198 / 13622	133 / 4075	69 / 4075	
	HR (95% CI)	Ref	1.38 (1.10-1.74)	0.99 (0.74-1.33)	0.9
Potassium nitrate (e252)	N cases / N total	198 / 13623	133 / 4074	69 / 4075	
	HR (95% CI)	Ref	1.39 (1.10-1.75)	1.03 (0.77-1.38)	0.9

HR: Cause-specific hazard ratios, CI: Confidence Interval
Median follow-up time: 6.8 years. Person years: 139,334.
Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for: age (time scale), energy intake without alcohol (kcal/d, continuous), alcohol, sodium, sugar, saturated fatty acids, and fiber intakes (g/d, continuous), heme iron intakes (mg/d, continuous), BMI (kg/m2, continuous), height (cm, continuous), physical activity (high, moderate, low, calculated according to IPAQ recommendations), smoking status (never, former, current smokers), number of 24 hour dietary records (continuous), family history of cancer (yes/no), educational level (primary, secondary, undergraduate, postgraduate). All models were mutually adjusted for nitrate/nitrite intakes other than the specific one studied.

* For nitrites and nitrates from overall exposure and from natural sources, sex-specific tertiles of consumption were defined.
Cutoffs were: 5.18mg/d and 7.44mg/d in men for overall nitrites, 162.11mg/d and 251.59mg/d in men for overall nitrates, 4.92mg/d and 7.07mg/d in men for nitrites from natural sources, 161.94mg/d and 251.32mg/d in men for nitrates from natural sources.
For nitrites and nitrates from food additives, 3 categories of consumption were defined: non-consumers, low consumers and high consumers (separated by sex-specific median among consumers). Cutoffs were: 0.25mg/d in men for nitrites from food additives, 0.46mg/d in men for nitrates from food additives, 0.25mg/d in men for sodium nitrite (e250), 0.46mg/d in men for potassium nitrate (e252).

During men's follow-up 84 competing deaths occurred and 649 competing cases of cancers other than prostate. Cause-specific hazard ratios for death in the higher consumers of total nitrites, nitrites from natural sources, nitrites from food additives, sodium nitrite (e250), total nitrates, nitrates from natural sources, nitrates from food additives, potassium nitrate (e252) were respectively: 0.58 (0.32-1.06), P=0.1; 0.45 (0.24-0.85), P=0.02; 1.37 (0.73-2.54), P=0.4; 1.31 (0.70-2.43), P=0.4; 1.04 (0.53-2.04), P=0.7; 1.15 (0.59-2.28), P=0.9; 1.01 (0.55-1.86), P=1; 1.00 (0.54- 1.84), P=1. Cause-specific hazard ratios for all cancers except prostate in the higher consumers of total nitrites, nitrites from natural sources, nitrites from food additives, sodium nitrite (e250), total nitrates, nitrates from natural sources, nitrates from food additives, potassium nitrate (e252) were respectively: 0.86 (0.69-1.08), P=0.2; 0.88 (0.70-1.10), P=0.3; 0.96 (0.76-1.22), P=0.7; 0.96 (0.76-1.22), P=0.7; 1.15 (0.91-1.45), P=0.3; 1.13 (0.90-1.43), P=0.4; 1.05 (0.85-1.30), P=0.6; 1.05 (0.85-1.30), P=0.6

Figure 1: Natural food (solid) sources of nitrites and nitrates, NutriNet-Santé cohort, France 2009-2021 (n=101,056)



REFERENCES

1. IARC. Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins [Internet]. [cited 2021 Mar 10]. Available from: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Ingested-Nitrate-And-Nitrite-And-Cyanobacterial-Peptide-Toxins-2010

2. Open Food Facts [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: https://world.openfoodfacts.org/discover

3. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenesis Risks to Humans Some N-nitroso Compounds. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1998;17.

4. Duncan C, Dougall H, Johnston P, Green S, Brogan R, Leifert C, et al. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. Nat Med. 1995 Jun;1(6):546–51.

5. Santarelli RL, Vendeuvre J-L, Naud N, Taché S, Guéraud F, Viau M, et al. Meat processing and colon carcinogenesis: cooked, nitrite-treated, and oxidized high-heme cured meat promotes mucin-depleted foci in rats. Cancer Prev Res (Phila). 2010 Jul;3(7):852–64.

6. Crowe W, Elliott CT, Green BD. A Review of the In Vivo Evidence Investigating the Role of Nitrite Exposure from Processed Meat Consumption in the Development of Colorectal Cancer. Nutrients. 2019 Nov;11(11):2673.

7. IARC. Red Meat and Processed Meat [Internet]. Vol. 114. Lyon, France; 2018 [cited 2021 Mar 10]. Available from: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Red-Meat-And-Processed-Meat-2018

8. WCRF/AICR. Systematic Literature Review - Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Colorectal Cancer. Washington, DC: AICR; 2017.

9. Hosseini F, Majdi M, Naghshi S, Sheikhhossein F, Djafarian K, Shab-Bidar S. Nitrate-nitrite exposure through drinking water and diet and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Clin Nutr. 2020 Nov 28;

10. Khodavandi A, Alizadeh F, Razis AFA. Association between dietary intake and risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nutr. 2020 Jul 13;

11. Zhang F-X, Miao Y, Ruan J-G, Meng S-P, Dong J-D, Yin H, et al. Association Between Nitrite and Nitrate Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Med Sci Monit. 2019 Mar 9;25:1788–99.

12. Global Cancer Observatory (GCO). Cancer today [Internet]. [cited 2021 Mar 25]. Available from: http://gco.iarc.fr/today/home

13. Inoue-Choi M, Sinha R, Gierach GL, Ward MH. Red and processed meat, nitrite, and heme iron intakes and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. Int J Cancer. 2016 Apr 1;138(7):1609–18.

14. Inoue-Choi M, Ward MH, Cerhan JR, Weyer PJ, Anderson KE, Robien K. Interaction of nitrate and folate on the risk of breast cancer among postmenopausal women. Nutr Cancer. 2012;64(5):685–94.

17

15. Sinha R, Park Y, Graubard BI, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Meat and Meat-related Compounds and Risk of Prostate Cancer in a Large Prospective Cohort Study in the United States. Am J Epidemiol. 2009 Nov 1;170(9):1165–77.

16. Tang Y, Jiang H, Bryan NS. Nitrite and nitrate: cardiovascular risk-benefit and metabolic effect. Curr Opin Lipidol. 2011 Feb;22(1):11–5.

17. Bartsch H, Frank N. Blocking the endogenous formation of N-nitroso compounds and related carcinogens. IARC Sci Publ. 1996;(139):189–201.

18. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, et al. The Nutrinet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. BMC Public Health. 2010 May 11;10:242.

19. Vergnaud AC, Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, et al. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Sante study. Int J Public Health. 2011 mai;(1661-8564 (Electronic)).

20. Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. Eur J Epidemiol. 2010 mai;25(1573-7284 (Electronic)):287–96.

21. Lassale C, Peneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Hercberg S, et al. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Sante study. J Med Internet Res. 2013;15(1438-8871 (Electronic)):e152.

22. Craig CL, Marshall AL, SjÖstrÖm M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country Reliability and Validity. Med Sci Sports Exerc. 2003 Aug 1;35(8):1381–95.

23. Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. BrJNutr. 2011 avril;105(1475-2662 (Electronic)):1055–64.

24. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. Br J Nutr. 2015 Mar 28;113(1475-2662 (Electronic)):953–62.

25. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, et al. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. J Acad Nutr Diet. 2016 Mar;116(2212-2672 (Print)):427–38.

26. le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, Monteiro P, Valeix P, Rolland M, et al. Validation du Manuel-photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. Cah Nutr Diet. 1996 Jun 1;31:158–64.

27. Etude NutriNet-Santé. Table de composition des aliments. Paris: Economica; 2013. 294 p.

28. Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. IntJObesRelat Metab Disord. 2000 Sep;24(0307-0565 (Print)):1119–30.

29. OQALI - Home page [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: https://www.oqali.fr/oqali_eng/

30. GNPD - Banque de données mondiale de nouveaux produits, suivi des tendances nouveaux produits et innovations [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: https://www.gnpd.com/sinatra/anonymous_frontpage/

31. Codex General Standard for Food Additives (GSFA, Codex STAN 192-1995) [Internet]. Codex Alimentarius Commission; 2018 [cited 2018 Sep 19]. Available from: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCODEX%2BSTAN%2B192-1995%252FCXS_192e.pdf

32. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Domenico AD, Dusemund B, Frutos MJ, et al. Re-evaluation of potassium nitrite (E 249) and sodium nitrite (E 250) as food additives. EFSA Journal. 2017 Jun 1;15(6):e04786.

33. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Domenico AD, Dusemund B, Frutos MJ, et al. Re-evaluation of sodium nitrate (E 251) and potassium nitrate (E 252) as food additives. EFSA Journal. 2017 Jun 1;15(6):e04787.

34. Résultats du contrôle sanitaire de l'eau du robinet - data.gouv.fr [Internet]. [cited 2021 Feb 16]. Available from: /en/datasets/resultats-du-controle-sanitaire-de-leau-du-robinet/

35. GRAMBSCH PM, THERNEAU TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. Biometrika. 1994 Sep 1;81(3):515–26.

36. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. Stat Med. 2010 Apr 30;29(9):1037–57.

37. Craig CL, Marshall AL, SjÖstrÖm M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country Reliability and Validity. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2003 Aug 1;35(8):1381–95.

38. Cross AJ, Pollock JRA, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. Cancer Res. 2003 May 15;63(10):2358–60.

39. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada ML, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. Public Health Nutr. 2017 Mar 21;(1475-2727 (Electronic)):1–13.

40. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. BMJ. 2018 Feb 14;k322.

41. Weyer PJ, Cerhan JR, Kross BC, Hallberg GR, Kantamneni J, Breuer G, et al. Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women: the Iowa Women's Health Study. Epidemiology. 2001 May;12(3):327–38.

42. Kilfoy BA, Zhang Y, Park Y, Holford TR, Schatzkin A, Hollenbeck A, et al. Dietary nitrate and nitrite and the risk of thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. Int J Cancer. 2011 Jul 1;129(1):160–72.

43. Jones Rena R., Weyer Peter J., DellaValle Curt T., Inoue-Choi Maki, Anderson Kristin E., Cantor Kenneth P., et al. Nitrate from Drinking Water and Diet and Bladder Cancer Among Postmenopausal Women in Iowa. Environmental Health Perspectives. 2016 Nov 1;124(11):1751–8.

44. Jones RR, Weyer PJ, DellaValle CT, Robien K, Cantor KP, Krasner S, et al. Ingested Nitrate, Disinfection By-products, and Kidney Cancer Risk in Older Women. Epidemiology. 2017 Sep;28(5):703–11.

19

45. Keszei AP, Goldbohm RA, Schouten LJ, Jakszyn P, van den Brandt PA. Dietary N-nitroso compounds, endogenous nitrosation, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. Am J Clin Nutr. 2013 Jan;97(1):135–46.

46. Quist AJL, Inoue-Choi M, Weyer PJ, Anderson KE, Cantor KP, Krasner S, et al. Ingested nitrate and nitrite, disinfection by-products, and pancreatic cancer risk in postmenopausal women. Int J Cancer. 2018 15;142(2):251–61.

47. Lijinsky W. N-Nitroso compounds in the diet. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 1999 juillet;443(1–2):129–38.

48. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed Meat and Colorectal Cancer: A Review of Epidemiologic and Experimental Evidence. Nutrition and Cancer. 2008 Mar 17;60(2):131–44.

49. Leung T, Rajendran R, Singh S, Garva R, Krstic-Demonacos M, Demonacos C. Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) regulates the response to oxidative stress and migration of breast cancer cells. Breast Cancer Res. 2013 Nov 8;15(6):R107.

50. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, et al. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Sante e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. JEpidemiolCommunity Health. 2015 Sep;69(1470-2738 (Electronic)):893–8.

51. HCSP. Pour une Politique nutritionnelle de santé publique en France. PNNS 2017-2021 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 Sep [cited 2019 Feb 5]. Available from: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=632

52. Monteiro CA, Cannon G, Lawrence M, Costa Louzada ML da, Pereira Machado P. Ultra-processed foods,diet quality, and health using the NOVA classification system. Rome, FAO [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 4]; Available from: http://www.fao.org/3/ca5644en/ca5644en.pdf

Appendix 1: Procedures for the computation of food additive data

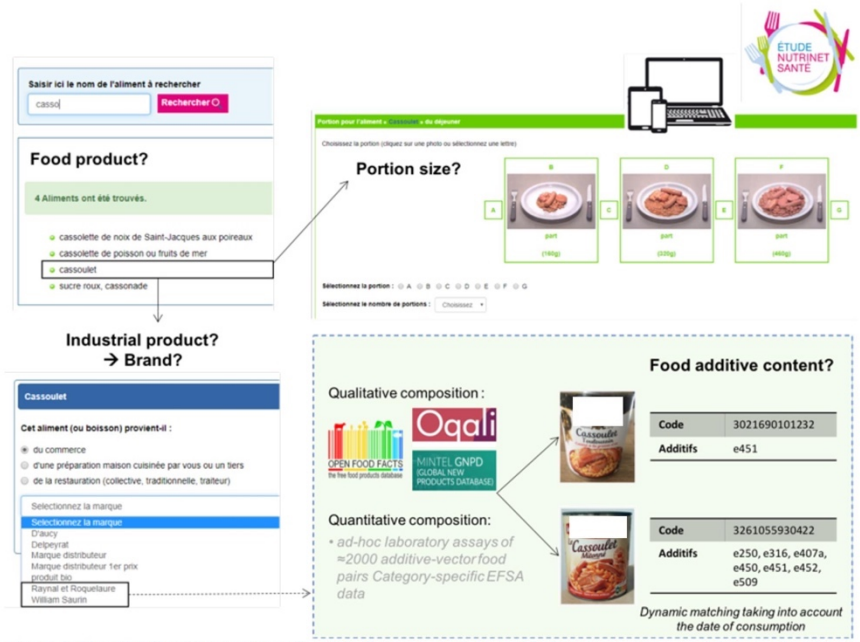


Figure 1: NutriNet-Santé interactive online 24h dietary record accessible from computer, smartphone and tablets, including commercial name/brand information for industrial products and determination of food additive qualitative and quantitative composition

1. Description of the databases for qualitative composition information

Open Food Facts

Open Food Facts (OFF) (http://world.openfoodfacts.org/) is an open collaborative database of food products marketed worldwide under the Open Database License (ODBL). It contains data on hundreds of thousands of products (161,885 products with details of the list of ingredients). The initiative started in France in 2012, offering extensive coverage of the French food market, and a growing number of products are now available for other countries around the world. Contributors (citizens and active OFF contributors) are constantly adding products to this popular database by scanning the barcode and sending photographs of the packaging (citizen participative research). The information is processed automatically by artificial intelligence to retrieve different information for each product, such as trade name, brand, list of ingredients (including food additives) and nutritional composition. As food product formulations may change, compositions are regularly updated when they are re-registered by consumers. Each product is assigned one or more food categories and is identified by the Global Trade Item Number (GTIN) embedded in the barcode.

OQALI

Oqali (French Food Quality Observatory, https://www.oqali.fr/oqali_eng/) has been carrying out studies to characterize the nutritional quality of the food supply of processed products, both in terms of the information available on the packaging and the nutritional composition of the products. It is jointly implemented by Anses (the French Agency for Food, Environmental and

Occupational Health & Safety) and INRAE (Institut National de la Recherche pour l'Agriculture, l'alimentation et l'Environnement). The database includes 49,854 products (studied between 2008 and 2019) from 30 food sectors and from 5 market segments (specialist retailers, national brands, private labels, entry-level private labels and hard discount), identified by barcode. The database contains information on ingredient list, including food additives.

GNPD

Mintel Global New Products Database (GNPD, https://www.mintel.com/global-new-products-database) is an online international database that registers food innovations (new product launched on the market, reformulation or packaging changes). Over five million records from more than 80 countries provide product ingredients, nutrition facts, packaging, distribution and pricing information. After extraction of the database in 2019, detection of food additives labels or numbers was performed based on the ingredient list. A total of 51,599 products were included.

2. **Merging NutriNet-Santé food consumption data with and Open Food Facts, Oqali and GNPD qualitative composition data**

First, NutriNet-Santé generic food or beverage items were merged with the OFF categories by a trained team of three dietitians, one data-manager and one computer scientist who followed strict procedures as described below in order to reassure a high level of standardization in the food matching with the additives data. Only the OFF products with an available ingredient list were kept. After elimination of staple items generally consumed without brand names (such as fresh vegetables), 1557 generic NutriNet food items (e.g. “chocolate cookie”) were matched with OFF categories. Two types of matches were performed:
- **Direct matches** between a generic NutriNet item and an OFF category (for 676 NutriNet items)
- **More complex matches** (with multiple categories or a category and a keyword). Example: the NutriNet item "Plain Cereal Bars" was matched with the OFF products of the category "Cereal Bars" and containing the keyword "plain" in their name.
Then, NutriNet-Santé and OFF food items were matched at the brand/commercial name level. Indeed, in NutriNet-Santé 24h dietary records, participants declare the brand of the product consumed by checking from a list of predefined brands or by typing in plain text. A table of correspondence between the predefined brands in NutriNet and the different OFF brands (n=20,000) was therefore created by the dietitians of the team. For the brands entered in clear text, each entry was cleaned and matched with an OFF brand. When the brand was missing, imputations were made considering (in the following order):
1) the brand most frequently declared by the participant for the same NutriNet food item (in other meals of other days of 24-hour records)
2) participant's answers to a questionnaire specifically designed to collect information on the most frequently consumed brands for each product category
3) the brand most declared by the Nutrinaute (as in 1), but based on the food category of the brand questionnaire (which contains several NutriNet items).
Similarly, NutriNet-Santé data was matched with the OQALI and GNPD databases.
When several industrial food products of food additive composition were possible candidates for a commercial food declared in NutriNet, databases were prioritized as follows: Oqali (national and official database from the French food safety authority), then Open Food Facts (very wide coverage of the French market) and lastly GNPD (as an international database, ingredients are registered in English which may lower the sensitivity of additive detection in the list). Moreover, to account for possible reformulations, products with a date of inclusion in the databases within +/- 1 year of the date of consumption were considered (dynamic matching).

3. Quantitative data (doses of food additives)

No comprehensive quantitative database was available because information on the amount of each additive in a given product is not mentioned on its label. The quantitative composition of additives has therefore been derived from several sources. Firstly, ad-hoc laboratory assays have been carried out, prioritizing the most consumed additives and those with suspected health effects. The selected food products were the main vectors of these additives in our study population. 2677 assays were performed. These assays were performed by Mérieux and Eurofins firms and the French DGCCRF (the General Directorate for Competition Policy, Consumer Affairs and Fraud Control) public laboratories. We also retrieved data from ad hoc dosing previously commended by the consumer association "UFC Que Choisir" which covered 39 additives and 1721 products. These data from laboratory assays were used to impute doses: e.g. for a NutriNet food item of a specific brand that contains a specific additive but for which no assay data was available, all values of assays corresponding to the same generic item but to other brands were averaged. Besides, during the re-evaluation of food additives, the European Food Safety Authority (EFSA) regularly carries out exposure simulations based on the doses of additives in food products communicated by manufacturers across Europe. These doses (at the generic food item level – no brand data) have been used when no dose was available from laboratory assays. When EFSA data was missing on usage doses, the maximum levels authorized by the regulation were used (1). Last, quantitative additive data from the Codex General Standard for Food Additives (GSFA) (2) were used. Figure 2 illustrates the decision tree for the computation of food additive doses.

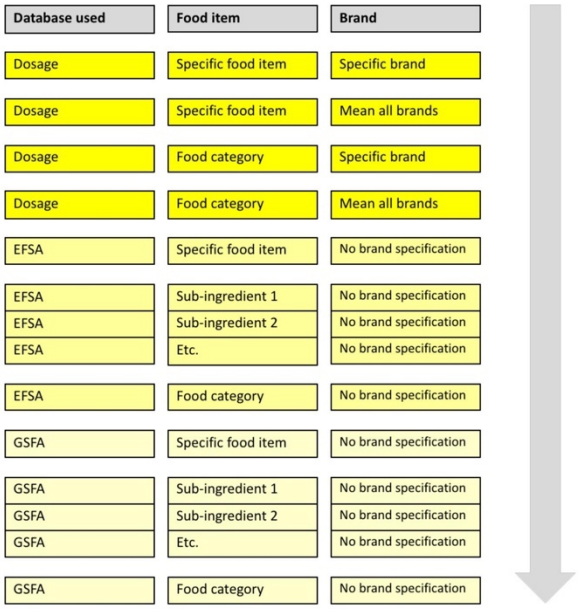
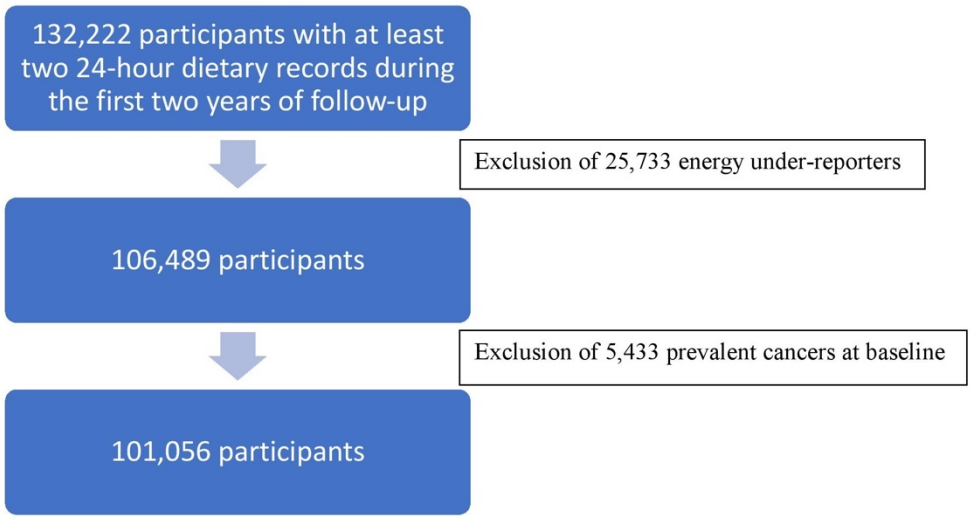
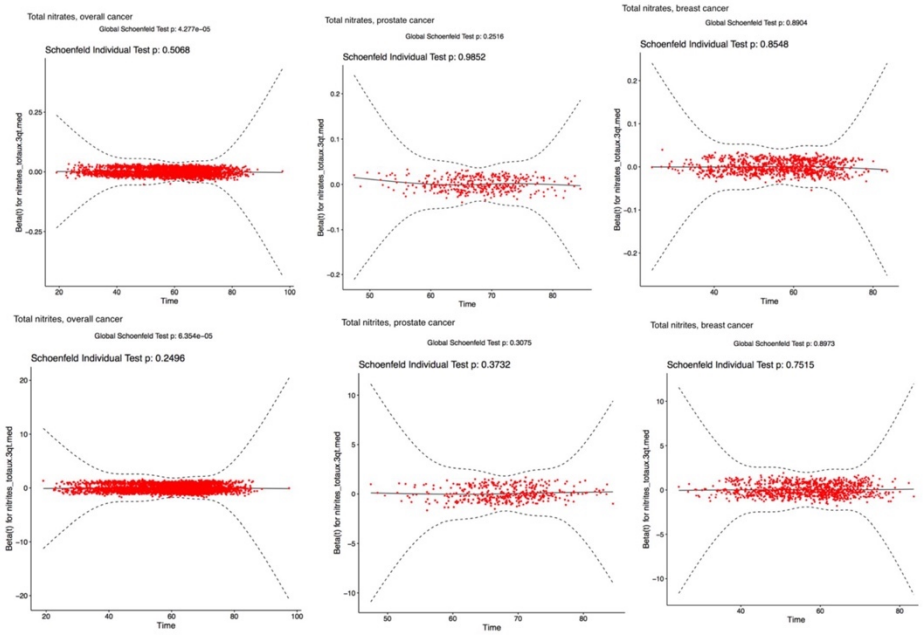


Figure 2: Decision tree for food additive doses computation

Appendix 2: Flowchart

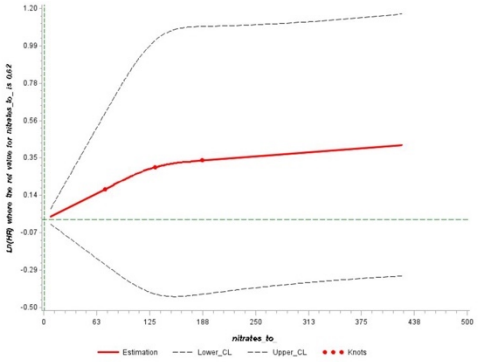


Appendix 3a: Proportional hazard assumption testing using rescaled Schoenfeld-type residuals

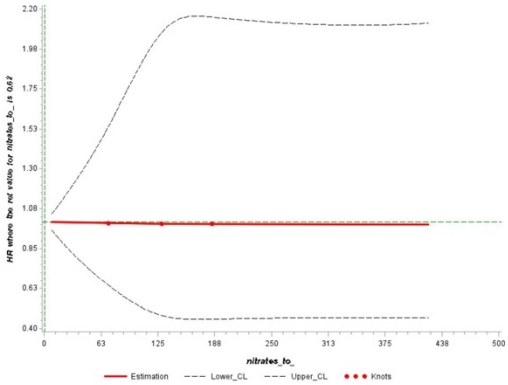


Appendix 3b: Dose response plot for the association between exposure variables and cancer rate, using restricted cubic spline (RCS) SAS Macro® developed by Desquilbet and Mariotti (3)

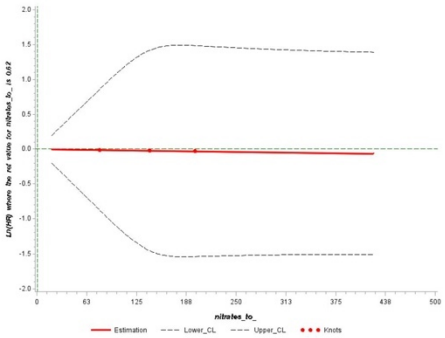
Total nitrate and overall cancer



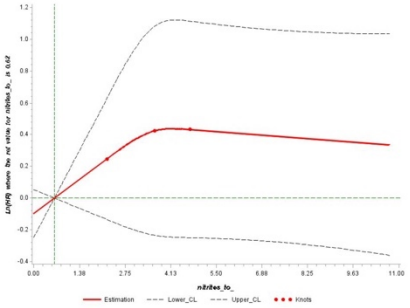
Total nitrate and breast cancer



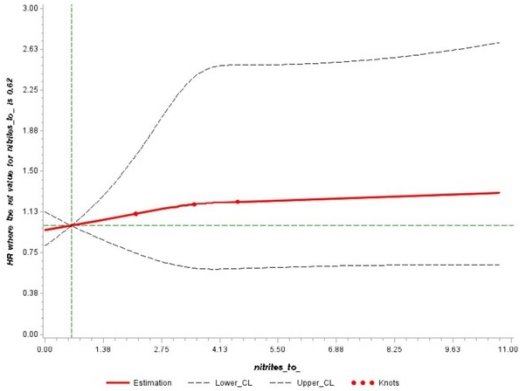
Total nitrate and prostate cancer



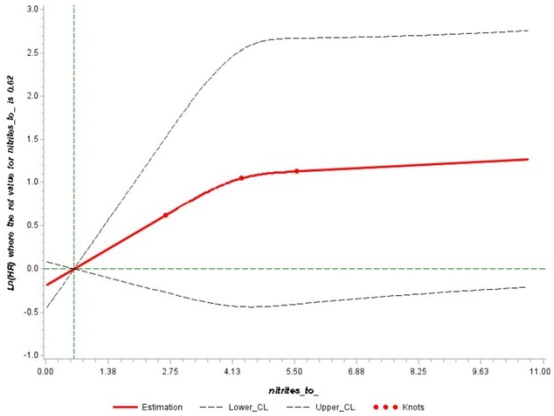
Total nitrite and overall cancer



Total nitrite and breast cancer



Total nitrite and prostate cancer



Appendix 4a: Associations between nitrite and nitrate exposures by sources and pre-menopausal breast cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n= 60,136 women)

Exposure		Sex-specific categories of intakes*			P_{trend}
		1	2	3	
Total nitrites	N cases / N total	130 / 21816	194 / 19284	175 / 19036	
	HR (95% CI)	Ref	1.22 (0.97- 1.54)	1.13 (0.87- 1.47)	0.5
Nitrites from natural sources	N cases / N total	136 / 22059	185 / 19346	178 / 18731	
	HR (95% CI)	Ref	1.12 (0.88- 1.41)	1.11 (0.86- 1.44)	0.5
Nitrites from food additives	N cases / N total	91 / 15852	212 / 20974	196 / 23310	
	HR (95% CI)	Ref	1.16 (0.89- 1.50)	1.10 (0.84- 1.44)	0.9
Sodium nitrite (e250)	N cases / N total	91 / 15893	212 / 20967	196 / 23276	
	HR (95% CI)	Ref	1.17 (0.90- 1.51)	1.12 (0.85- 1.46)	0.8
Total nitrates	N cases / N total	142 / 22907	185 / 20033	172 / 17196	
	HR (95% CI)	Ref	0.96 (0.76- 1.21)	1.04 (0.80- 1.35)	0.7
Nitrates from natural sources	N cases / N total	143 / 22905	184 / 20039	172 / 17192	
	HR (95% CI)	Ref	0.96 (0.76- 1.21)	1.05 (0.81- 1.36)	0.6
Nitrates from food additives	N cases / N total	290 / 42403	112 / 8431	97 / 9302	
	HR (95% CI)	Ref	1.29 (1.02- 1.62)	1.40 (1.10- 1.78)	0.006
Potassium nitrate (e252)	N cases / N total	290 / 42404	112 / 8428	97 / 9304	
	HR (95% CI)	Ref	1.29 (1.02- 1.62)	1.41 (1.11- 1.80)	0.005

HR: Cause-specific hazard ratios, CI: Confidence Interval
Median follow-up time: 6.5 years. Person years: 368,920.
Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for: age (time scale), energy intake without alcohol (kcal/d, continuous), alcohol, sodium, sugar, saturated fatty acids, and fiber intakes (g/d, continuous), heme iron intakes (mg/d, continuous), BMI (kg/m2, continuous), height (cm, continuous), physical activity (high, moderate, low, calculated according to IPAQ recommendations), smoking status (never, former, current smokers), number of 24 hour dietary records (continuous), family history of cancer (yes/no), educational level (primary, secondary, undergraduate, postgraduate). All models were mutually adjusted for nitrate/nitrite intakes other than the specific one studied.
For breast cancer analyses, additional adjustments were made for the age at menarche (categorical: <12 y old, ≥12 y old), age at first child (categorical: no child, before 30 y, ≥30 y), number of biological children (continuous), menopausal status at baseline (menopausal/non-menopausal), and oral contraception use at baseline and during follow-up (yes/no).

* For nitrites and nitrates from overall exposure and from natural sources, sex-specific tertiles of consumption were defined.
Cutoffs were: 4.03mg/d and 5.55mg/d in women for overall nitrites, 150.09mg/d and 233.89mg/d in women for overall nitrates, 3.83mg/d and 5.29mg/d in women for nitrites from natural sources, 149.91mg/d and 233.75mg/d in women for nitrates from natural sources.
For nitrites and nitrates from food additives, 3 categories of consumption were defined: non-consumers, low consumers and high consumers (separated by sex-specific median among consumers). Cutoffs were: 0.19mg/d in women for nitrites from food additives, 0.36mg/d in women for nitrates from food additives, 0.19mg/d in women for sodium nitrite (e250), 0.36mg/d in women for potassium nitrate (e252).

During women's follow-up 58 competing deaths occurred and 1296 competing cases of cancers other than breast were diagnosed. Cause-specific hazard ratios for death in the higher consumers of total nitrites, nitrites from natural sources, nitrites from food additives, sodium nitrite (e250), total nitrates, nitrates from natural sources, nitrates from food additives, potassium nitrate (e252) were respectively: 0.87 (0.43- 1.74), P=0.8; 0.96 (0.46- 1.99), P=0.9; 0.93 (0.47-1.85), P=0.9; 0.95 (0.48- 1.89), P=0.9; 0.94 (0.44- 2.00), P=0.8; 0.93 (0.44- 1.99), P=0.8; 0.83 (0.36- 1.90), P=0.6; 0.88 (0.38- 2.01), P=0.7.
Cause-specific hazard ratios for all cancers except breast in the higher consumers of total nitrites, nitrites from natural sources, nitrites from food additives, sodium nitrite (e250), total nitrates, nitrates from natural sources, nitrates from food additives, potassium nitrate (e252) were respectively: 1.06 (0.90- 1.24), P=0.5; 1.00 (0.85- 1.18), P=1; 0.98 (0.84- 1.15), P=0.8; 1.00 (0.85- 1.18), P=1; 0.96 (0.81- 1.14), P=0.6; 0.96 (0.81- 1.13), P=0.6; 1.03 (0.88- 1.21), P=0.7; 1.05 (0.89- 1.23), P=0.6.

Appendix 4b: Associations between nitrite and nitrate exposures by sources and post-menopausal breast cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n=28,077 women)

Exposure		Sex-specific categories of intakes*			P_{trend}
		1	2	3	
Total nitrites	N cases / N total	117 / 6956	238 / 10461	230 / 10660	
	HR (95% CI)	Ref	1.17 (0.93-1.47)	1.05 (0.81-1.37)	1
Nitrites from natural sources	N cases / N total	119 / 6686	227 / 10389	239 / 11002	
	HR (95% CI)	Ref	1.03 (0.82-1.30)	0.97 (0.74-1.25)	0.7
Nitrites from food additives	N cases / N total	101 / 6808	279 / 12081	205 / 9188	
	HR (95% CI)	Ref	1.26 (0.99-1.60)	1.26 (0.97-1.62)	0.3
Sodium nitrite (e250)	N cases / N total	101 / 6818	279 / 12057	205 / 9202	
	HR (95% CI)	Ref	1.26 (0.99-1.59)	1.25 (0.97-1.61)	0.4
Total nitrates	N cases / N total	99 / 5568	218 / 9778	268 / 12731	
	HR (95% CI)	Ref	1.07 (0.84-1.37)	1.03 (0.79-1.34)	1
Nitrates from natural sources	N cases / N total	99 / 5572	218 / 9772	268 / 12733	
	HR (95% CI)	Ref	1.07 (0.84-1.37)	1.03 (0.79-1.34)	1
Nitrates from food additives	N cases / N total	360 / 18739	138 / 5414	87 / 3924	
	HR (95% CI)	Ref	1.06 (0.86-1.31)	1.00 (0.78-1.27)	1
Potassium nitrate (e252)	N cases / N total	360 / 18740	138 / 5414	87 / 3923	
	HR (95% CI)	Ref	1.06 (0.87-1.31)	1.01 (0.79-1.29)	0.9

HR: Cause-specific hazard ratios, CI: Confidence Interval
Median follow-up time: 8.4 years. Person years: 211,042.
Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for: age (time scale), energy intake without alcohol (kcal/d, continuous), alcohol, sodium, sugar, saturated fatty acids, and fiber intakes (g/d, continuous), heme iron intakes (mg/d, continuous), BMI (kg/m2, continuous), height (cm, continuous), physical activity (high, moderate, low, calculated according to IPAQ recommendations), smoking status (never, former, current smokers), number of 24 hour dietary records (continuous), family history of cancer (yes/no), educational level (primary, secondary, undergraduate, postgraduate). All models were mutually adjusted for nitrate/nitrite intakes other than the specific one studied.
For breast cancer analyses, additional adjustments were made for the age at menarche (categorical: <12 y old, ≥12 y old), age at first child (categorical: no child, before 30 y, ≥30 y), number of biological children (continuous), menopausal status at baseline (menopausal/non-menopausal), hormonal treatment for menopause at baseline and during follow-up (yes/no).

* For nitrites and nitrates from overall exposure and from natural sources, sex-specific tertiles of consumption were defined.
Cutoffs were: 4.03mg/d and 5.55mg/d in women for overall nitrites, 150.09mg/d and 233.89mg/d in women for overall nitrates, 3.83mg/d and 5.29mg/d in women for nitrites from natural sources, 149.91mg/d and 233.75mg/d in women for nitrates from natural sources.
For nitrites and nitrates from food additives, 3 categories of consumption were defined: non-consumers, low consumers and high consumers (separated by sex-specific median among consumers). Cutoffs were: 0.19mg/d in women for nitrites from food additives, 0.36mg/d in women for nitrates from food additives, 0.19mg/d in women for sodium nitrite (e250), 0.36mg/d in women for potassium nitrate (e252).

During women's follow-up 58 competing deaths occurred and 1296 competing cases of cancers other than breast were diagnosed. Cause-specific hazard ratios for death in the higher consumers of total nitrites, nitrites from natural sources, nitrites from food additives, sodium nitrite (e250), total nitrates, nitrates from natural sources, nitrates from food additives, potassium nitrate (e252) were respectively: 0.87 (0.43- 1.74), P=0.8; 0.96 (0.46- 1.99), P=0.9; 0.93 (0.47-1.85), P=0.9; 0.95 (0.48- 1.89), P=0.9; 0.94 (0.44- 2.00), P=0.8; 0.93 (0.44- 1.99), P=0.8; 0.83 (0.36- 1.90), P=0.6; 0.88 (0.38- 2.01), P=0.7.
Cause-specific hazard ratios for all cancers except breast in the higher consumers of total nitrites, nitrites from natural sources, nitrites from food additives, sodium nitrite (e250), total nitrates, nitrates from natural sources, nitrates from food additives, potassium nitrate (e252) were respectively: 1.06 (0.90- 1.24), P=0.5; 1.00 (0.85- 1.18), P=1; 0.98 (0.84- 1.15), P=0.8; 11.00 (0.85- 1.18), P=1; 0.96 (0.81- 1.14), P=0.6; 0.96 (0.81- 1.13), P=0.6; 1.03 (0.88- 1.21), P=0.7; 1.05 (0.89- 1.23), P=0.6.

Appendix 5: Associations between nitrite and nitrate exposures by sources and colorectal cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n=101,056)

Exposure		Sex-specific categories of intakes*			P_{trend}
		1	2	3	
Total nitrites	N cases / N total	68 / 33686	101 / 33685	99 / 33685	
	HR (95% CI)	Ref	1.00 (0.72-1.38)	1.03 (0.72-1.47)	0.8
Nitrites from natural sources	N cases / N total	66 / 33686	104 / 33685	98 / 33685	
	HR (95% CI)	Ref	1.01 (0.73-1.39)	0.96 (0.67-1.38)	0.8
Nitrites from food additives	N cases / N total	51 / 26337	111 / 37360	106 / 37359	
	HR (95% CI)	Ref	0.99 (0.70-1.40)	1.22 (0.85-1.75)	0.1
Sodium nitrite (e250)	N cases / N total	51 / 26397	111 / 37331	106 / 37328	
	HR (95% CI)	Ref	0.99 (0.70-1.40)	1.22 (0.85-1.75)	0.1
Total nitrates	N cases / N total	60 / 33686	93 / 33686	115 / 33684	
	HR (95% CI)	Ref	0.95 (0.68-1.34)	1.03 (0.71-1.47)	0.8
Nitrates from natural sources	N cases / N total	60 / 33686	93 / 33686	115 / 33684	
	HR (95% CI)	Ref	0.96 (0.68-1.35)	1.04 (0.72-1.49)	0.7
Nitrates from food additives	N cases / N total	151 / 69083	65 / 15987	52 / 15986	
	HR (95% CI)	Ref	1.15 (0.84-1.56)	1.26 (0.90-1.76)	0.2
Potassium nitrate (e252)	N cases / N total	151 / 69086	65 / 15985	52 / 15985	
	HR (95% CI)	Ref	1.15 (0.85-1.56)	1.30 (0.93-1.82)	0.1

HR: Cause-specific hazard ratios, CI: Confidence Interval
Median follow-up time: 6.7 years. Person years: 639,756.
Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for: age (time scale), sex, energy intake without alcohol (kcal/d, continuous), alcohol, sodium, sugar, saturated fatty acids, and fiber intakes (g/d, continuous), heme iron intakes (mg/d, continuous), BMI (kg/m2, continuous), height (cm, continuous), physical activity (high, moderate, low, calculated according to IPAQ recommendations), smoking status (never, former, current smokers), number of 24 hour dietary records (continuous), family history of cancer (yes/no), educational level (primary, secondary, undergraduate, postgraduate). All models were mutually adjusted for nitrate/nitrite intakes other than the specific one studied.

* For nitrites and nitrates from overall exposure and from natural sources, sex-specific tertiles of consumption were defined.
Cutoffs were: 4.03mg/d and 5.55mg/d in women and 5.18mg/d and 7.44mg/d in men for overall nitrites, 150.09mg/d and 233.89mg/d in women and 162.11mg/d and 251.59mg/d in men for overall nitrates, 3.83mg/d and 5.29mg/d in women and 4.92mg/d and 7.07mg/d in men for nitrites from natural sources, 149.91mg/d and 233.75mg/d in women and 161.94mg/d and 251.32mg/d in men for nitrates from natural sources.
For nitrites and nitrates from food additives, 3 categories of consumption were defined: non-consumers, low consumers and high consumers (separated by sex-specific median among consumers). Cutoffs were: 0.19mg/d in women and 0.25mg/d in men for nitrites from food additives, 0.36mg/d in women and 0.46mg/d in men for nitrates from food additives, 0.19mg/d in women and 0.25mg/d in men for sodium nitrite (e250), 0.36mg/d in women and 0.46mg/d in men for potassium nitrate (e252).

During overall follow-up 142 competing deaths occurred. Cause-specific hazard ratios for death in the higher consumers of total nitrites, nitrites from natural sources, nitrites from food additives, sodium nitrite (e250), total nitrates, nitrates from natural sources, nitrates from food additives, potassium nitrate (e252) were respectively: 0.65 (0.41-1.02), P=0.09; 0.58 (0.37-0.93), P=0.03; 1.17 (0.74-1.85), P=0.5; 1.15 (0.73-1.82), P=0.6; 0.99 (0.60-1.63), P=0.6; 1.05 (0.63-1.73), P=0.8; 0.93 (0.57-1.52), P=0.8; 0.94 (0.58- 1.53), P=0.8.

Appendix 6: Associations between nitrite and nitrate exposures from food additives and overall, breast and prostate cancer risk, sensitivity analyses, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n=101,056)

Outcome	Exposure	Model*		Sex-specific categories of intakes**			
				1	2	3	P_{trend}
Overall cancer	Nitrites from food additives	1	N cases / N total	639 / 26337	1467 / 37360	1205 / 37359	
			HR (95% CI)	Ref	1.08 (0.98-1.19)	1.08 (0.98-1.20)	0.3
		2	N cases / N total	340 / 7608	1221 / 23525	932 / 20718	
			HR (95% CI)	Ref	1.04 (0.92-1.18)	1.04 (0.91-1.18)	0.8
		3	N cases / N total	639 / 26337	1467 / 37360	1205 / 37359	
			HR (95% CI)	Ref	1.08 (0.98-1.19)	1.08 (0.98-1.20)	0.3
		4	N cases / N total	639 / 26337	1467 / 37360	1205 / 37359	
			HR (95% CI)	Ref	1.08 (0.98-1.19)	1.08 (0.98-1.20)	0.3
		5	N cases / N total	639 / 26337	1467 / 37360	1205 / 37359	
			HR (95% CI)	Ref	1.08 (0.98-1.19)	1.08 (0.98-1.20)	0.3
		6	N cases / N total	639 / 26337	1467 / 37360	1205 / 37359	
			HR (95% CI)	Ref	1.07 (0.97-1.18)	1.07 (0.97-1.19)	0.4
	Nitrates from food additives	1	N cases / N total	1974 / 69083	760 / 15987	577 / 15986	
			HR (95% CI)	Ref	1.08 (0.99-1.18)	1.09 (0.99-1.20)	0.09
		2	N cases / N total	1336 / 29740	697 / 13384	460 / 8727	
			HR (95% CI)	Ref	1.05 (0.96-1.16)	1.13 (1.01-1.27)	0.03
		3	N cases / N total	1974 / 69083	760 / 15987	577 / 15986	
			HR (95% CI)	Ref	1.08 (0.99-1.18)	1.09 (0.99-1.20)	0.09
		4	N cases / N total	1974 / 69083	760 / 15987	577 / 15986	
			HR (95% CI)	Ref	1.08 (0.99-1.18)	1.09 (0.99-1.20)	0.09
		5	N cases / N total	1974 / 69083	760 / 15987	577 / 15986	
			HR (95% CI)	Ref	1.08 (0.99-1.18)	1.09 (0.99-1.20)	0.09
		6	N cases / N total	1974 / 69083	760 / 15987	577 / 15986	
			HR (95% CI)	Ref	1.08 (0.99-1.18)	1.09 (0.99-1.20)	0.09
Breast cancer	Nitrites from food additives	1	N cases / N total	175 / 20894	441 / 29195	350 / 29195	
			HR (95% CI)	Ref	1.22 (1.01-1.47)	1.15 (0.94-1.39)	0.8
		2	N cases / N total	98 / 5975	370 / 18233	258 / 16110	
			HR (95% CI)	Ref	1.14 (0.91-1.43)	1.02 (0.80-1.31)	0.4
		3	N cases / N total	175 / 20894	441 / 29195	350 / 29195	
			HR (95% CI)	Ref	1.22 (1.01-1.47)	1.15 (0.94-1.39)	0.8
		4	N cases / N total	175 / 20894	441 / 29195	350 / 29195	
			HR (95% CI)	Ref	1.22 (1.01-1.47)	1.15 (0.94-1.39)	0.8
		5	N cases / N total	175 / 20894	441 / 29195	350 / 29195	
			HR (95% CI)	Ref	1.22 (1.01-1.47)	1.15 (0.94-1.39)	0.8
		6	N cases / N total	175 / 20894	441 / 29195	350 / 29195	
			HR (95% CI)	Ref	1.22 (1.01-1.47)	1.14 (0.94-1.39)	0.8
	Nitrates from food additives	1	N cases / N total	575 / 55461	224 / 11912	167 / 11911	
			HR (95% CI)	Ref	1.20 (1.02-1.41)	1.24 (1.03-1.48)	0.02
		2	N cases / N total	392 / 23848	212 / 10008	122 / 6462	
			HR (95% CI)	Ref	1.20 (1.01-1.43)	1.20 (0.97-1.49)	0.08
		3	N cases / N total	575 / 55461	224 / 11912	167 / 11911	

			HR (95% CI)	Ref	1.20 (1.02-1.41)	1.24 (1.03-1.48)	0.02
		4	N cases / N total	575 / 55461	224 / 11912	167 / 11911	
			HR (95% CI)	Ref	1.20 (1.02-1.41)	1.24 (1.03-1.48)	0.02
		5	N cases / N total	575 / 55461	224 / 11912	167 / 11911	
			HR (95% CI)	Ref	1.19 (1.01-1.41)	1.23 (1.03-1.48)	0.02
		6	N cases / N total	575 / 55461	224 / 11912	167 / 11911	
			HR (95% CI)	Ref	1.20 (1.02-1.41)	1.24 (1.03-1.48)	0.02
Prostate cancer	Nitrites from food additives	1	N cases / N total	56 / 5443	182 / 8165	162 / 8164	
			HR (95% CI)	Ref	1.30 (0.95-1.77)	1.58 (1.14-2.18)	0.008
		2	N cases / N total	42 / 1633	158 / 5292	140 / 4608	
			HR (95% CI)	Ref	1.02 (0.72-1.44)	1.25 (0.87-1.81)	0.07
		3	N cases / N total	56 / 5443	182 / 8165	162 / 8164	
			HR (95% CI)	Ref	1.30 (0.95-1.77)	1.58 (1.14-2.18)	0.008
		4	N cases / N total	56 / 5443	182 / 8165	162 / 8164	
			HR (95% CI)	Ref	1.30 (0.95-1.77)	1.58 (1.14-2.18)	0.008
		5	N cases / N total	56 / 5443	182 / 8165	162 / 8164	
			HR (95% CI)	Ref	1.30 (0.95-1.78)	1.58 (1.14-2.19)	0.008
		6	N cases / N total	56 / 5443	182 / 8165	162 / 8164	
			HR (95% CI)	Ref	1.30 (0.95-1.78)	1.60 (1.15-2.22)	0.007
	Nitrates from food additives	1	N cases / N total	198 / 13622	133 / 4075	69 / 4075	
			HR (95% CI)	Ref	1.38 (1.10-1.74)	0.99 (0.74-1.33)	0.9
		2	N cases / N total	153 / 5892	127 / 3376	60 / 2265	
			HR (95% CI)	Ref	1.37 (1.08-1.75)	1.02 (0.75-1.41)	0.9
		3	N cases / N total	198 / 13622	133 / 4075	69 / 4075	
			HR (95% CI)	Ref	1.38 (1.10-1.74)	0.99 (0.74-1.33)	0.9
		4	N cases / N total	198 / 13622	133 / 4075	69 / 4075	
			HR (95% CI)	Ref	1.38 (1.10-1.74)	0.99 (0.74-1.33)	0.9
		5	N cases / N total	198 / 13622	133 / 4075	69 / 4075	
			HR (95% CI)	Ref	1.37 (1.09-1.73)	0.98 (0.73-1.31)	0.8
		6	N cases / N total	198 / 13622	133 / 4075	69 / 4075	
			HR (95% CI)	Ref	1.38 (1.10-1.74)	0.99 (0.74-1.33)	0.9

HR: Cause-specific hazard ratios, CI: Confidence Interval
For overall cancer: median follow-up time: 6.7 years. Person years: 639,756.
For breast cancer: median follow-up time: 6.7 years. Person years: 500,421.
For prostate cancer: median follow-up time: 6.8 years. Person years: 139,334.
Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for: age (time scale), sex, energy intake without alcohol (kcal/d, continuous), alcohol, sodium, sugar, saturated fatty acids, and fiber intakes (g/d, continuous), heme iron intakes (mg/d, continuous), BMI (kg/m2, continuous), height (cm, continuous), physical activity (high, moderate, low, calculated according to IPAQ recommendations), smoking status (never, former, current smokers), number of 24 hour dietary records (continuous), family history of cancer (yes/no), educational level (primary, secondary, undergraduate, postgraduate). All models were mutually adjusted for nitrate/nitrite intakes other than the specific one studied.
For breast cancer analyses, additional adjustments were made for the age at menarche (categorical: <12 y old, ≥12 y old), age at first child (categorical: no child, before 30 y, ≥30 y), number of biological children (continuous), menopausal status at baseline (menopausal/non-menopausal), hormonal treatment for menopause at baseline and during follow-up (yes/no), and oral contraception use at baseline and during follow-up (yes/no).

* model 1: Main model
model 2: Main model, with restriction of the population study to the participants with at least five 24h dietary records during the first two years of follow-up.
model 3: Main model, excluding cases occurring during the first 2 years of follow-up.
model 4: Main model, further adjusted for antioxidant intakes (sum of vitamin A, C, E, selenium and zinc intakes, mg/d).
model 5: Main model, further adjusted for fruit and vegetable intakes (g/d).
model 6: Main model, further adjusted for the proportion (% in weight) of ultra-processed food intake in the diet (as defined by the NOVA classification).
** For nitrites and nitrates from overall exposure and from natural sources, sex-specific tertiles of consumption were defined.

For nitrites and nitrates from food additives, 3 categories of consumption were defined: non-consumers, low consumers and high consumers (separated by sex-specific median among consumers). Cutoffs were: 0.19mg/d in women and 0.25mg/d in men for nitrites from food additives, 0.36mg/d in women and 0.46mg/d in men for nitrates from food additives.

During overall follow-up 142 competing deaths occurred. Cause-specific hazard ratios for death in the higher consumers of nitrites from food additives and nitrates from food additives were respectively: 1.17 (0.74-1.85), P=0.5; 1.05 (0.63-1.73), P=0.8.
During women's follow-up 58 competing deaths occurred and 1296 competing cases of cancers other than breast were diagnosed. Cause-specific hazard ratios for death in the higher consumers of nitrites from food additives and nitrates from food additives were respectively: 0.93 (0.47-1.85), P=0.9; 0.83 (0.36- 1.90), P=0.6.
Cause-specific hazard ratios for all cancers except breast in the higher consumers of nitrites from food additives, nitrates from food additives were respectively: 0.98 (0.84- 1.15), P=0.8; 1.03 (0.88- 1.21), P=0.7.
During men's follow-up 84 competing deaths occurred and 649 competing cases of cancers other than prostate.
Cause-specific hazard ratios for death in the higher consumers of nitrites from food additives and nitrates from food additives were respectively: 1.37 (0.73-2.54), P=0.4; 1.01 (0.55-1.86), P=1.
Cause-specific hazard ratios for all cancers except prostate in the higher consumers of nitrites from food additives and nitrates from food additives were respectively: 0.96 (0.76-1.22), P=0.7; 1.05 (0.85-1.30), P=0.6.

REFERENCES

1. European Commission. Database [Internet]. Food Safety - European Commission. 2016 [cited 2020 Oct 7]. Available from: https://ec.europa.eu/food/safety/food_improvement_agents/additives/database_en

2. Codex General Standard for Food Additives (GSFA, Codex STAN 192-1995) [Internet]. Codex Alimentarius Commission; 2018 [cited 2018 Sep 19]. Available from: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCODEX%2BSTAN%2B192-1995%252FCXS_192e.pdf

3. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. Stat Med. 2010 Apr 30;29(9):1037–57.

RÉSUMÉ

Ce travail de thèse s'articule en 3 parties. Dans une première partie descriptive, nous avons estimé l'exposition aux additifs en population générale et en particulier aux mélanges d'additifs. Nous avons d'abord étudié la distribution des additifs alimentaires dans une large base de données de produits alimentaires et de boissons disponibles sur le marché français (Open Food Facts) et identifié les mélanges fréquemment utilisés dans les formulations industrielles. Ensuite, nous avons estimé la consommation quotidienne moyenne d'une large gamme d'additifs chez les adultes français de la cohorte NutriNet-Santé, puis identifié les principaux mélanges d'additifs consommés et les profils socio-démographiques et comportementaux associés.

Dans une seconde partie, nous avons étudié les associations entre la consommation de boissons sucrées et édulcorées et le risque de cancer et de maladies cardiovasculaires. Nous avons observé une association positive entre la consommation de boissons sucrées et le risque de cancer au global et du sein. Les boissons édulcorées n'étaient pas associées au risque de cancer dans cette étude, mais la puissance statistique était probablement limitée. Dans une seconde étude, nous avons montré que la consommation de boissons sucrées mais également celle de boissons édulcorées étaient associées à des risques plus élevés de maladies cardiovasculaires. Enfin, nous avons observé une association positive entre la consommation d'édulcorants, plus particulièrement l'acésulfame K et l'aspartame, et le risque de cancer (au global, cancer du sein et cancers liés à l'obésité).

Dans la dernière partie, nous avons examiné la relation entre les apports en nitrites, nitrates et le risque de cancer, en distinguant les sources alimentaires naturelles (aliments et eau de boisson) et la source provenant d'additifs alimentaires au sein de la cohorte NutriNet-Santé. Aucune association n'a été détectée pour les apports totaux en nitrites et en nitrates, ni pour les apports provenant de sources naturelles. En revanche, nous avons mis en évidence une association entre la consommation de nitrates provenant d'additifs alimentaires et le risque de cancer du sein, en particulier pour le nitrate de potassium. Nous avons également observé une association entre la consommation d'additifs alimentaires nitrités (plus particulièrement de nitrite de sodium) et le risque de cancer de la prostate.

Ce travail de thèse ouvre la voie à un vaste programme de recherche qui fournira des données uniques sur les différentes facettes de la transformation des aliments en lien avec la santé à long

terme. Il permettra de remédier au manque de données humaines sur le sujet et alimentera ainsi l'expertise des agences sanitaires nationales et internationales, contribuant à guider l'élaboration des politiques de l'UE (règlementation, étiquetage). Tout ceci, *in fine*, dans le but de favoriser la prévention nutritionnelle des maladies chroniques.

ABSTRACT

This thesis is divided into three parts. In a first descriptive part, we estimated the exposure to food additives in the general population and in particular to mixtures of additives. We first studied the distribution of food additives in a large-scale database of food and beverage products available on the French market (Open Food Facts) and identified mixtures frequently present. Then, we estimated the average daily consumption of a wide range of additives among French adults from the NutriNet-Santé cohort, identified the main additive mixtures and associated socio-demographic and behavioral profiles.

In a second part, we studied the associations between sweetened beverage consumption and the risk of cancer and cardiovascular diseases. We observed a positive association between sugary sweetened beverage consumption and overall and breast cancer risk. Artificially sweetened beverages were not associated with cancer risk in this study, but the statistical power was probably limited due to the relatively low consumption of this type of beverage in this population. In a second study, we showed that the highest consumers of sugary sweetened beverages but also artificially sweetened beverages had a higher risk of cardiovascular disease. Finally, we observed a positive association between the consumption of sweeteners, in particular acesulfame K and aspartame, and the risk of cancer (all sites, breast cancer and obesity-related cancers).

In the last part, we examined the relationship between nitrite and nitrate intakes and cancer risk, distinguishing between natural food sources (food and drinking water) and food additive sources in the NutriNet-Santé cohort. No association was detected for total nitrite and nitrate intakes, nor for intakes from natural sources. In contrast, we found an association between nitrate intakes from food additives and breast cancer risk, particularly for potassium nitrate. We also observed an association between the consumption of nitrite food additives (more particularly sodium nitrite) and the risk of prostate cancer.

This thesis work paves the way for a large research program that will provide unique data on the different facets of food processing in relation to long-term health. It will address the lack of human data on the subject and thus feed into the expertise of national and international health agencies, helping to guide EU policy-making (regulation, labelling), all with the aim of promoting the nutritional prevention of chronic diseases.