UNIVERSITE PARIS XIII – SORBONNE PARIS NORD

École doctorale Science, Technologie, Santé Galilée

Approche épidémiologique des relations entre sucres, index et charge glycémiques, édulcorants et risques de cancer

An epidemiological approach of the relationships between sugars, glycemic index, glycemic load, artificial sweeteners and risk of cancer

---

THESE DE DOCTORAT
Présentée par

Charlotte DEBRAS

Équipe de Recherche en Épidémiologie Nutritionnelle (EREN)

Inserm U1153 / Inrae U1125 / Cnam / Université Sorbonne Paris Nord

Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistiques Université Paris Cité (CRESS)

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN ÉPIDEMIOLOGIE ET SANTE PUBLIQUE

Soutenue le 15 septembre 2022 devant le jury d'examen constitué de :

Madame la Docteure Anne-Kathrin ILLNER-DELEPINE, Rapporteure

Madame la Docteure Raphaëlle VARRASO, Rapporteure

Monsieur le Professeur Emmanuel COSSON, Examinateur

Monsieur le Professeur Serge HERCBERG, Examinateur

Monsieur le Docteur Mazda JENAB, Examinateur

Madame la Docteure Mathilde TOUVIER, Directrice de thèse

Financement : Institut National du Cancer – Allocation doctorale n°2019-158

« Tout est possible à qui rêve, ose, travaille et n'abandonne jamais. »

Xavier Dolan

REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier ma directrice de thèse, Docteure Mathilde Touvier, pour son suivi et son encadrement pendant ces trois années. Merci d'avoir toujours été à l'écoute, encourageante et positive. Merci pour ta confiance et cette très belle opportunité de réaliser mon doctorat ici, au sein de l'Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle, sur ce sujet si passionnant, j'ai énormément appris à tes côtés et je t'en suis particulièrement reconnaissante.

Je remercie également sincèrement Docteure Anne-Kathrin Illner-Delepine et Docteure Raphaëlle Varraso d'avoir accepté d'être rapporteures de ma thèse et d'être membres de mon jury de soutenance de thèse aux côtés de Professeur Emmanuel Cosson, Professeur Serge Hercberg et Docteur Mazda Jenab, que je remercie très chaleureusement de me faire l'honneur de faire partie de mon jury.

J'adresse un grand merci à l'Institut National du Cancer, d'avoir accordé leur confiance en notre projet en finançant cette thèse. Merci pour cet accompagnement, et l'organisation de rencontres doctorales très enrichissantes.

Je tiens également à adresser mes remerciements à tous les membres de l'Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle, au personnel administratif et technique, aux data-managers et aux informaticiens, aux diététiciens et aux chercheurs, merci pour votre accueil et votre accompagnement, merci d'avoir répondu à toutes mes questions, merci pour toutes vos contributions qui m'ont permis d'avancer, d'apprendre et de progresser.
En premier lieu, merci aux fondateurs de l'équipe et initiateurs de la cohorte NutriNet-Santé, Professeur Serge Hercberg et Docteure Pilar Galan, pour cette passion et ambition pour la santé publique et pour la nutrition. Merci d'avoir donné naissance à tous ces projets.
Merci Marie, Amal et Astan, pour votre bonne humeur et votre soutien administratif infaillibles.
Merci Cédric pour ta participation et ton implication dans la construction de toutes ces tables de composition.
Merci Laurent pour tes réponses à mes (nombreuses) questions data et ta patience.
Merci Bernard et Mélanie pour votre accompagnement depuis le début, votre aide et votre disponibilité.

Merci à toute l'équipe de doctorants (anciens et nouveaux) avec qui j'ai passé de très bons moments de partage, d'échange et de complicité, j'ai adoré vous avoir comme collègues, à commencer par celles avec qui tout a commencé : Anouk pour ta joie de vivre et tes expressions approximatives, Margaux pour ta grande sensibilité et ton amour des mots, Manon pour ton précieux retour d'expérience et ta passion pour le champagne. Merci aussi à tous les autres, Eloi et Pauline, pour nous avoir montré la voie, Morgane pour ces innombrables benchmarks, Florine pour ta bonne humeur, et merci Joséphine, Junko, Pauline, Barthélémy, Noémie, je suis très heureuse que vous aussi ayez poussé la porte de l'EREN et que vous nous ayez rejoints sur tous ces beaux projets de santé publique. Je vous souhaite à tous le meilleur pour vos deuxièmes et/ou troisièmes années de thèse et pour la suite !

Merci infiniment, bien sûr, à mes colocs d'avoir partagé ces années qui n'auraient pas été aussi belles sans vous, Aubin, Baptiste, Estelle, merci d'être là, merci d'être vous, je vous adore.

Merci mon Max, d'avoir croisé mon chemin et d'être entré dans ma vie.

Enfin, évidemment, merci à ma famille, mes parents, ma sœur, mes frères, je pense à vous tous les jours et je vous remercie à tous les moments de ma vie pour tout, pour votre soutien infaillible et pour votre amour illimité.

TABLE DES MATIERES

Remerciements 5
Liste des tableaux 11
Liste des figures 13
Table des annexes 15
Liste des abréviations 17
Valorisations scientifiques 19
Publications scientifiques 19
Faisant l'objet du travail de thèse 19
Autres publications scientifiques 19
Communications 20
Orales 20
Affichées 22
Publications didactiques et communication auprès du public 23
Préambule 25
Introduction 27
I. Les sucres 27
A. Glucides, sucres simples, sucres ajoutés, types et sources de sucres 27
1. Définitions, sources, digestion et métabolisme 27
2. Consommations de sucre et conséquences 31
3. Sucre et cancer 35
B. Index et charge glycémiques 54
1. Définitions 54
2. Associations entre l'index glycémique, la charge glycémique et le risque de cancer 54
C. FODMAP : oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides fermentescibles et polyols 59
1. Définitions 59
2. Consommation de FODMAP et santé 59
3. Rôle potentiel des FODMAP dans la cancérogénèse 61
II. Alternatives au sucre : les édulcorants 63
A. Définitions 63

1. Édulcorants intenses et édulcorants de charge 63
2. Utilisation par les industriels et les consommateurs 64
3. Réglementation et surveillance de leur innocuité 64
B. Edulcorants et santé 67
1. Contrôle du statut pondéral ? 68
2. Gestion du diabète : contrôle de la glycémie et des réponses insuliniques ? 70
3. Risque de cancer 71
4. Risque de maladies cardiovasculaires 74
Objectifs du travail de thèse 79
Matériels et méthodes 81
I. Population d'étude : la cohorte NutriNet-Santé 81
A. Présentation de la cohorte 81
1. Lancement de la cohorte 81
2. Principaux objectifs 81
3. Réglementation, éthique et confidentialité des données 82
4. Soutien et financement de l'étude 82
B. Participants 83
II. Collecte des données 84
A. Données socio-démographiques et de mode de vie 84
B. Mesures anthropométriques 84
C. Données de santé 85
1. Questionnaire santé 85
2. « Mon espace santé » 85
3. Validation des événements de santé majeurs 85
4. Lien avec les bases de données nationales médico-administratives (SNIIRAM, CépiDC) 86
5. Détermination des cancers et maladies cardiovasculaires 86
6. Constitution d'une « Biobanque » 87
D. Niveaux d'activité physique et de sédentarité 87
E. Alimentation 88
1. Enregistrements alimentaires de 24 heures 88
2. Identification des sous-déclarants 89

III. Evaluation des expositions 90
A. Evaluation de l'apport en sucre, de l'index glycémique et de la charge glycémique de l'alimentation, et de l'apport en FODMAP 90
1. Sucres 90
2. Index et charge glycémiques de l'alimentation 92
3. FODMAP 95
B. Evaluation de l'exposition aux édulcorants 96
1. Contexte : évaluation de l'exposition aux additifs alimentaires 96
2. Données qualitatives 97
3. Données quantitatives 99
IV. Analyses statistiques 103
A. Sélection et description de la population d'étude 103
B. Modèle de Cox 103
Résultats 107
I. Apports en sucre, index et charge glycémiques et risque de cancer 107
A. Sucres totaux et ajoutés, types et sources de sucres 107
1. Méthodes 107
2. Caractéristiques descriptives 109
3. Associations entre les apports en sucre et le risque de cancer 113
B. Index et charge glycémiques 123
1. Méthodes 123
2. Caractéristiques descriptives 124
3. Associations entre l'index et la charge glycémiques de l'alimentation et le risque de cancer 130
C. FODMAP et risque de cancer 138
1. Méthodes 138
2. Caractéristiques descriptives 139
3. Associations entre les apports en FODMAP et le risque de cancer 144
II. Edulcorants artificiels et risques de cancer et de maladies cardiovasculaires 149
A. Edulcorants et risque de cancer 149
1. Méthodes 149
2. Caractéristiques de la population et apports en édulcorants 152

3. Associations entre les apports en édulcorants et le risque de cancer 156
B. Edulcorants et risque de maladies cardiovasculaires 162
1. Méthodes 162
2. Caractéristiques de la population 164
3. Associations entre les apports en édulcorants et le risque de maladies cardiovasculaires 169
Discussion 173
I. Principaux résultats 173
II. Forces et limites des études 176
A. Principales forces 176
B. Limites 176
1. Causalité et extrapolation des résultats 176
2. Biais liés à l'identification des cas 178
3. Confusion résiduelle 178
4. Biais de classement 179
III. Perspectives 180
A. Perspectives de recherche en épidémiologie nutritionnelle 180
1. Étudier les associations entre les édulcorants et le risque de diabète de type 2 180
2. Sucres utilisés dans l'industrie agro-alimentaire, « nouveaux sucres » et santé 184
3. Rôle des *Advanced Glycation End products* dans la cancérogénèse 185
B. Perspectives de santé publique 189
1. Actions préventives de santé publique 190
2. Intérêts économiques versus santé des consommateurs 196
Conclusion 199
Références 201
Annexes 233
Résumé 439
Abstract 441

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Expositions nutritionnelles associés au risque de cancer (*d'après le WCRF / AICR 2018*) (6) 37
Tableau 2. Relations et sens des associations entre boissons sucrées et risque de cancer 40
Tableau 3. Relations et sens des associations sucres (totaux et ajoutés) et risque de cancer ... 43
Tableau 4. Relations et sens des associations pour chaque type de sucre par localisation de cancer 45
Tableau 5. Relations et sens des associations pour IG et CG par localisation de cancer 56
Tableau 6. Classification des FODMAP et leurs sources alimentaires (166) 60
Tableau 7. Édulcorants et leurs caractéristiques (d'après les données du JECFA, de l'Anses et de la FDA) 66
Tableau 8. Relations et sens des associations entre les boissons édulcorées et le risque de cancer, par localisations de cancer 73
Tableau 9. Description et catégorisation des aliments sucrés 91
Tableau 10. Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion, NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (*n* = 101 279) – étude des associations entre consommation de sucre et risque de cancer 110
Tableau 11. Associations entre la consommation de sucres totaux et ajoutés et le risque de cancer, NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (*n* = 101 279) 115
Tableau 12. Associations entre la consommation de chaque type de sucre et le risque de cancer du sein, NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (*n* = 79 742) 117
Tableau 13. Associations entre la consommation de chaque type de sucre et le risque de cancer du sein, NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (*n* = 79 742) 119
Tableau 14. Associations entre la consommation de sucre et le risque de cancer – analyse de médiation par l'IMC, NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (*n* = 101 279) 121
Tableau 15. Caractéristiques de la population étudiée à l'inclusion, NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (*n* = 103 020)[1] – étude des associations entre index et charge glycémiques de l'alimentation et risque de cancer 126
Tableau 16. Associations entre l'index et la charge glycémiques de l'alimentation, la contribution des aliments à faible IG et des aliments à IG moyen/élevé aux apports en énergie et en glucides (%) et le risque de cancer, NutriNet-Santé, 2009-2020 (*n* = 103 020) 133
Tableau 17. Caractéristiques de la population étudiée, NutriNet-Santé, France, 2009-2020 (*n* = 104 909)[1] – étude des associations entre consommation de FODMAP et risque de cancer .. 140

Tableau 18. Associations entre les apports en FODMAP et le risque de cancer, NutriNet-Santé, 2009-2020 (*n* = 104 909)[1] 145
Tableau 19. Caractéristiques de la population étudiée, NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (*n* = 102 865)[1] – étude des associations entre exposition aux édulcorants artificiels et risque de cancer 153
Tableau 20. Associations entre les apports totaux en édulcorants artificiels, aspartame, acésulfame-K et sucralose (mg/j) et le risque de cancer, NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (*n* = 102 865)[1] 158
Tableau 21. Caractéristiques de la population étudiée, NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (*n* = 103 388)[1] – étude des associations entre exposition aux édulcorants artificiels et risque de maladies cardiovasculaires 166
Tableau 22. Associations entre la consommation totale d'édulcorants artificiels, d'aspartame, d'acésulfame-K et de sucralose (mg/j) et l'ensemble des maladies cardiovasculaires, coronariennes et cérébrovasculaires, NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (*n* = 103 388)[1] ... 171
Tableau 23. Tableau récapitulatif des associations significatives identifiées 174

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Classification des glucides (*d'après Cummings et Stephen, 2007*) 28
Figure 2. Matrice WCRF / AICR des niveaux de preuves alimentation – cancer (6)..... 47
Figure 3. Mécanismes potentiels supportant l'hypothèse d'une association entre l'apport en glucides et le risque de cancer (*d'après Makarem et al., 2018 et Maino Vieytes et al., 2019*) (53,62) 50
Figure 4. Représentation de l'hypothèse d'une association entre les FODMAP et le risque de cancer 62
Figure 5. Représentation des différents objectifs des travaux de thèse..... 80
Figure 6. Diagramme d'attribution des valeurs d'IG à la base de données nutritionnelles NutriNet-Santé 94
Figure 7. Processus de détermination des données 1) qualitatives et 2) quantitatives des doses d'additifs alimentaires dans NutriNet-Santé 101
Figure 8. Contributions relatives de chaque groupe d'aliments sucrés à la consommation de sucres totaux et ajoutés (%), NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (*n* = 101 279)..... 112
Figure 9. Contribution relative de chaque type de sucre à l'apport total en sucre (%), NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (*n* = 101 279) 113
Figure 10. Index et charge glycémiques des groupes d'aliments – Base de données NutriNet-Santé 128
Figure 11. Contribution des groupes d'aliments à la charge glycémique alimentaire, NutriNet-Santé France, 2009-2020 (*n* = 103 020) 129
Figure 12. Contribution relative de chaque type de FODMAP à l'apport total en FODMAP (%), NutriNet-Santé, France, 2009-2020 (*n* = 104 909)..... 143
Figure 13. Contribution relative de chaque groupe d'aliments à l'apport total en FODMAP (%), NutriNet-Santé, France, 2009-2020 (*n* = 104 909)..... 143
Figure 14. Contribution relative de chaque édulcorant artificiel spécifique à la consommation totale d'édulcorants artificiels (pourcentage), NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (*n* = 102 865) 155
Figure 15. Contribution relative de chaque groupe alimentaire à la consommation totale d'édulcorants artificiels (en pourcentage), NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (*n* = 102 865) 155

Figure 16. Contribution relative de chaque édulcorant artificiel spécifique à la consommation totale d'édulcorants artificiels (pourcentage), NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (*n* = 103 388) 168
Figure 17. Contribution relative de chaque groupe alimentaire à la consommation totale d'édulcorants artificiels (en pourcentage), NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (*n* = 130 388) 168
Figure 18. Logo nutritionnel Nutri-Score (398) 191

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Article “Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort” 233
Annexe 2. Article “Glycaemic index, glycaemic load and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort” 275
Annexe 3. Article “Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols (FODMAPs) and Cancer Risk in the Prospective NutriNet-Santé Cohort” 309
Annexe 4. Article “Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study” 332
Annexe 5. Article en révision “Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases in the prospective NutriNet-Santé cohort” 372

LISTE DES ABREVIATIONS

AICR : Institut américain pour la recherche contre le cancer – *American Institute for Cancer Research*

AIT : accidents ischémiques transitoires

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AUT : Aliments ultra-transformés

AVC : accidents vasculaires cérébraux

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CNAM : Conservatoire National des Arts et Métiers

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CG : Charge Glycémique

Ciqual : Centre d'information sur la qualité des aliments

CIRC : Centre de Recherche sur le Cancer – *IARC, International Agency for Research on Cancer*

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DJA : Dose Journalière Admissible

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments – *European Food Safety Agency*

ERC : Conseil Européen de la Recherche – *European Research Council*

Esteban : Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition

ET : écart-type

FAO : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture – *Food and Agriculture Organization of the United Nations*

FODMAP : Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides et Polyols Fermentescibles – *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols*

GCO / GLOBOCAN : Observatoire Mondial du Cancer – *Global Cancer Observatory*

GNPD : base de données mondiale des nouveaux produits – *Global New Products Database*

GSFA : Norme générale pour les additifs alimentaires –*General Standard for Food Additives*

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HR : rapport de risque – *Hazard Ratio*

IC : Intervalle de Confiance

ICD-10 : Classification internationale des maladies, 10ème révision – *International Classification of Diseases, 10th revision*

IG : Index Glycémique

IGBFP-3 : protéine 3 de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline – *insulin-like growth factor-binding protein-3*

IGF-1 : facteur de croissance 1 analogue à l'insuline – *insulin-like growth factor-1*)

INCA : étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires

INCa : Institut National du Cancer

INRAE : Institut nationale de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IPAQ : Questionnaire international d'activité physique – *International Physical Activity Questionnaire*

JECFA : Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires – *Joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives*

LSS : Limite Supérieure de Sécurité

OMS : Organisation Mondiale de la Santé – *WHO, World Health Organization*

PNNS : Programme National Nutrition Santé

WCRF : Fonds mondial de recherche contre le cancer – *World Cancer Research Fund*

VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

Publications scientifiques

Faisant l'objet du travail de thèse

Articles publiés

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. Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am J Clin Nutr*. 2020 Nov 11;112(5):1267-1279. doi: 10.1093/ajcn/nqaa246. PMID: 32936868.

Debras C, Chazelas E, Srour B, Julia C, Kesse-Guyot E, Zelek L, Agaësse C, Druesne-Pecollo N, Andreeva VA, Galan P, Hercberg S, Latino-Martel P, Deschasaux-Tanguy M, Touvier M. Glycaemic index, glycaemic load and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *Int J Epidemiol.* 2021 Sep 7:dyab169. doi: 10.1093/ije/dyab169. Epub ahead of print. PMID: 34491326.

Debras C, Chazelas E, Srour B, Julia C, Schneider É, Kesse-Guyot E, Agaësse C, Druesne-Pecollo N, Andreeva VA, Wendeu-Foyet G, Galan P, Hercberg S, Deschasaux-Tanguy M, Touvier M. Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols (FODMAPs) and cancer risk in the prospective NutriNet-Santé cohort. *J Nutr.* 2021 Oct 29:nxab379. doi: 10.1093/jn/nxab379. Epub ahead of print. PMID: 34718693.

Debras C., Chazelas E., Srour B., Druesne-Pecollo N., Essedik Y., Szabo de Edelenyi F., Agaësse C., De Sa A., Lutchia R., Gigandet S., Huybrechts I., Julia C., Kesse-Guyot E., Allès B., Andreeva V. A., Galan P., Hercberg S., Deschasaux M., Touvier M. Artificial sweeteners and cancer risk: a prospective analysis of the NutriNet-Santé cohort study. *PLOS Medicine.* 2022 Mar 24. PMID: 35324894

Articles en révision ou soumis

Debras C., Chazelas E., Srour B., Druesne-Pecollo N., Essedik Y., Szabo de Edelenyi F., Agaësse C., De Sa A., Lutchia R., Gigandet S., Huybrechts I., Julia C., Kesse-Guyot E., Allès B., Andreeva V. A., Galan P., Hercberg S., Deschasaux M., Touvier M. Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases in the prospective NutriNet-Santé cohort. *En révision au BMJ (attente de décision après review).*

Autres publications scientifiques

Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, **Debras C**, Druesne-Pecollo N, Chazelas E, Deschasaux M, Hercberg S, Galan P, Monteiro CA, Julia C, Touvier M. 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):283-291. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5942. PMID: 31841598; PMCID: PMC6990737.

Beslay M, Srour B, Méjean C, Allès B, Fiolet T, **Debras C**, Chazelas E, Deschasaux M, Wendeu-Foyet MG, Hercberg S, Galan P, Monteiro CA, Deschamps V, Calixto Andrade G, Kesse-Guyot E, Julia C, Touvier M. 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 27;17(8):e1003256. doi: 10.1371/journal.pmed.1003256. PMID: 32853224; PMCID: PMC7451582.

Chazelas E, **Debras C**, Srour B, Fezeu LK, Julia C, Hercberg S, Deschasaux M, Touvier M. Sugary Drinks, Artificially-Sweetened Beverages, and Cardiovascular Disease in the NutriNet-Santé Cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 3;76(18):2175-2177. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.075. PMID: 33121725.

Kose J, Cheung A, Fezeu LK, Péneau S, **Debras C**, Touvier M, Hercberg S, Galan P, Andreeva VA. A Comparison of Sugar Intake between Individuals with High and Low Trait Anxiety: Results from the NutriNet-Santé Study. *Nutrients*. 2021 Apr 30;13(5):1526. doi: 10.3390/nu13051526. PMID: 33946586; PMCID: PMC8147234.

Beslay M, Srour B, Deschasaux M, Fouché E, Naud N, Bacquié V, Guéraud F, Andreeva VA, Péneau S, Chazelas E, **Debras C**, Hercberg S, Latino-Martel P, Theodorou V, Pierre F, Touvier M. Anxiety is a potential effect modifier of the association between red and processed meat consumption and cancer risk: findings from the NutriNet-Santé cohort. *Eur J Nutr*. 2021 Jun;60(4):1887-1896. doi: 10.1007/s00394-020-02381-3. Epub 2020 Sep 5. PMID: 32889607.

Chazelas E, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, de Edelenyi FS, Agaesse C, De Sa A, Lutchia R, Rebouillat P, Srour B, **Debras C**, Wendeu-Foyet G, Huybrechts I, Pierre F, Coumoul X, Julia C, Kesse-Guyot E, Allès B, Galan P, Hercberg S, Deschasaux-Tanguy M, Touvier M. Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort. *Sci Rep*. 2021 Oct 4;11(1):19680. doi: 10.1038/s41598-021-98496-6. PMID: 34608173; PMCID: PMC8490357.

Schneider E, Sabate JM, Bouchoucha M, **Debras C**, Touvier M, Hercberg S, Benamouzig R, Buscail C, Julia C. FODMAP Consumption by Adults from the French Population-Based NutriNet-Santé Cohort. *J Nutr*. 2021 Oct 1;151(10):3180-3186. doi: 10.1093/jn/nxab207. PMID: 34224572.

Communications

Orales

Debras C., Chazelas E., Srour B., Zelek L., Kesse-Guyot E., Julia C., Druesne-Pecollo N., Galan P., Hercberg S., Latino-Martel P., Deschasaux M., Touvier M. Consommation de sucre et risque de cancer du sein dans la cohorte NutriNet-Santé. *Journées Francophones de*

Nutrition. Rennes, France. 27-29 Novembre 2019. Abstract in Nutrition Clinique et Métabolisme, 2020, https://doi.org/10.1016/j.nupar.2020.02.189.

Debras C., Chazelas E., Srour B., Zelek L., Julia C., Kesse-Guyot E., Zelek L., Agaësse C., Druesne-Pecollo N., Galan P., Hercberg S., Latino-Martel P., Deschasaux M., Touvier M. Sucre, boissons sucrées, index et charge glycémiques et risque de cancer. *Journées Francophones de Nutrition*. Session CRNH. Conférence en ligne. 25-27 Novembre 2020.

Debras C., Chazelas E., Srour B., Zelek L., Julia C., Kesse-Guyot E., Zelek L., Agaësse C., Druesne-Pecollo N., Galan P., Hercberg S., Latino-Martel P., Deschasaux M., Touvier M. Consommation d'édulcorants et risque de cancer dans la cohorte NutriNet-Santé. *Journées Francophones de Nutrition*. Lille, France. 10-12 Novembre 2021.

Debras C., Chazelas E., Srour B., Zelek L., Kesse-Guyot E., Julia C., Druesne-Pecollo N., Galan P., Hercberg S., Latino-Martel P., Deschasaux M., Touvier M. Consommation de sucres et risque de cancer du sein dans la cohorte NutriNet-Santé. *Journée Scientifique réseau NACRe*. Colloque Nutrition & Cancer. Paris, France. 6 décembre 2019.

Debras C., Chazelas E., Srour B., Julia C., Kesse-Guyot E., Zelek L., Agaësse C., Druesne-Pecollo N., Galan P., Hercberg S., Latino-Martel P., Deschasaux M., Touvier M. Index glycémiques, charge glycémique et risque de cancer dans la cohorte NutriNet-Santé. *Journées NACRe/Partenariat*. Paris, France. 30 septembre 2020.

Debras C., Chazelas E., Srour B., Julia C., Schneider E., Kesse-Guyot E., Agaësse C., Druesne-Pecollo N., Andreeva V. A., Wendeu-Foyet G., Galan P., Hercberg S., Deschasaux M., Touvier M. FODMAPs et risque de cancer dans la cohorte NutriNet-Santé. *Journée Jeunes Chercheurs NACRe*. Conférence en ligne. 28 septembre 2021.

Debras C., Chazelas E., Srour B., Julia C., Kesse-Guyot E., Andreeva V. A., Galan P., Hercberg S., Deschasaux M., Touvier M. Édulcorants artificiels et risque de cancer dans la cohorte NutriNet-Santé. *Journées NACRe/Partenariat*. Paris, France. 24 novembre 2021.

Debras C, Chazelas E, Srour B, Julia C, Kesse-Guyot E, Zelek L, Agaësse C, Druesne-Pecollo N, Galan P, Hercberg S, Latino-Martel P, Deschasaux M, Touvier M. Glycemic index, glycemic load and breast cancer risk: Results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium*. Online, San Antonio, Texas, 8-11 December 2020. Abstract in Cancer Res 2021 (81) (4 Supplement) GS2-07, DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-GS2-07.

Debras C, Chazelas E, Srour B, Kesse-Guyot E, Julia C, Galan P, Hercberg S, Latino-Martel P, Deschasaux M, Touvier M. Total and added sugar intakes, sugar types and cancer risk: results from the NutriNet-Santé cohort. *16th World Congress of Public Health WCPH 2020*. Online, 13-16 October 2020. Abstract in European Journal of Public Health, Volume 30, Issue Supplement_5, September 2020, ckaa165.572, https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa165.572

Debras C., Chazelas E., Srour B., Julia C., Schneider E., Agaësse C., Druesne-Pecollo N., Galan P., Hercberg S., Deschasaux M., Touvier M. Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides and Polyols and cancer risk in the NutriNet-Santé cohort. *14th European Public Health Conference 2021*. Online, 10-12 November 2021.

Debras C., Chazelas E., Srour B., Julia C., Agaësse C., Druesne-Pecollo N., Galan P., Hercberg S., Deschasaux M., Touvier M. Artificial sweeteners and cancer risk in the NutriNet-Santé cohort. *14th European Public Health Conference 2021*. Online, 10-12 November 2021.

Best abstract prize of the EPH Conference 2021

Affichées

Debras C., Chazelas E., Srour B., Julia C., Schneider E., Agaësse C., Kesse-Guyot E., Druesne-Pecollo N., Andreeva V. A., Wendeu-Foyet G., Hercberg S., Deschasaux M., Touvier M. FODMAPs et risque de cancer dans la cohorte NutriNet-Santé. *Journées Francophones de Nutrition*. Lille, France. 10-12 Novembre 2021.

Debras C, Chazelas E, Srour B, Zelek L, Kesse-Guyot E, Julia C, Druesne-Pecollo N, Galan P, Hercberg S, Latino-Martel P, Deschasaux M, Touvier M. Sugar consumption and breast cancer risk: Results from NutriNet-Santé prospective cohort. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. San Antonio, Texas, 10-14 December 2019. Abstract in Cancer Res 2020 (80) (4 Supplement) P5-08-09, DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-P5-08-09

Debras C., Chazelas E., Srour B., Druesne-Pecollo N., Essedik Y., Szabo de Edelenyi F., Agaësse C., De Sa A., Lutchia R., Gigandet S., Huybrechts I., Julia C., Kesse-Guyot E., Zelek L., Allès B., Andreeva V. A., Galan P., Hercberg S., Deschasaux M., Touvier M. Risk of breast and other cancers associated with the consumption of artificial sweeteners: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. Online, San Antonio, Texas, 7-20 December 2021.

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. Total and added sugar intales, sugar types and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *2nd International DFKZ Conference on Cancer Prevention*. Online. 17-18 September 2020.

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. Glycemic Index, Glycemic Load and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *2nd International DFKZ Conference on Cancer Prevention*. Online. 17-18 September 2020.

Debras C., Chazelas E., Srour B., Druesne-Pecollo N., Essedik Y., Szabo de Edelenyi F., Agaësse C., De Sa A., Lutchia R., Gigandet S., Huybrechts I., Julia C., Kesse-Guyot E., Zelek L., Allès B., Andreeva V. A., Galan P., Hercberg S., Deschasaux M., Touvier M. Artificial sweeteners and cancer risk in the prospective NutriNet-Santé cohort. *American Institute for Cancer Research Symposium*. 1-3 November 2021.

Publications didactiques et communication auprès du public

Debras C, Srour B, Chazelas E, Julia C, Kesse-Guyot E, Allès B, Fezeu L K, N, Galan P, Hercberg S, Deschasaux M, Touvier M. Aliments ultra-transformés, maladies chroniques, et mortalité : résultats de la cohorte prospective NutriNet-Santé. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2021 June 4. https://doi.org/10.1016/j.cnd.2021.08.004

Vidéo NACRe : Décrypter et Comprendre – Sucre et cancer. Mathilde Touvier et Charlotte Debras. *Chaîne YouTube du Réseau NACRe*. 2022

PLOS Medicine Press Release "Artificial sweeteners may not be safe sugar alternatives". *PLOS Medicine media services.* March 18th 2022

Communiqué de presse Inserm « La consommation d'édulcorants serait associée à un risque accru de cancer ». *Service presse Inserm.* 23 mars 2022. https://presse.inserm.fr/la-consommation-dedulcorants-serait-associee-a-un-risque-accru-de-cancer/45022/

Centaines de retombées médiatiques de l'article publié par *PLOS Medicine* (médias nationaux et internationaux) : https://plos.altmetric.com/details/125258194/news

PREAMBULE

Notre santé dépend d'un nombre important de facteurs, certains, non modifiables, sont liés à notre héritage et patrimoine génétique. D'autres, modifiables, sont liés à notre environnement et notre mode de vie : alimentation, activité physique, sédentarité, expositions professionnelles, tabagisme, alcool. Parmi ces facteurs influençant notre état de santé général l'alimentation occupe une place centrale, elle est vitale, conditionne et structure nos journées et nos vies et joue un rôle dans le développement de certaines pathologies. Une alimentation saine et équilibrée favorise notre santé en nous apportant les nutriments nécessaires à notre développement et au fonctionnement optimal de notre organisme. À l'inverse, de mauvaises habitudes alimentaires peuvent être néfastes, causer des déséquilibres nutritionnels, des carences et des excès. Un apport énergétique trop important, par exemple, peut entraîner de la prise de poids et à terme du surpoids et de l'obésité, conditions impliquées dans l'apparition de désordres cardiométaboliques et certains types de cancers. De nombreux autres facteurs de risques modifiables pour la prévention primaires de pathologies chroniques sont liés à notre alimentation. Les recommandations nutritionnelles des agences de santé publique en France (Santé Publique France, Haut Conseil de la Santé Publique, Anses), dans le cadre du Programme national nutrition santé, encouragent la consommation de groupes d'aliments favorables : fruits et légumes, poissons gras, légumineuses, oléagineux, céréales complètes et conseillent de limiter les apports en aliments ultra-transformés et ceux ayant un profil nutritionnel défavorable (Nutri-Score D-E) car trop sucrés, gras et salés par exemple (1).

Néanmoins, boissons et aliments sucrés occupent une place importante de nos régimes occidentaux, non sans effets délétères. Ils sont vecteurs de sucres libres, reconnus comme facteurs de surpoids, obésité et caries dentaires par l'Organisation Mondiale de la Santé qui recommande d'en limiter la consommation à 10 voire 5 % de nos apports énergétiques journaliers (2). Toutefois le rôle du sucre sur l'incidence de cancer n'est pas établi à l'heure actuelle. Il pourrait cependant être impliqué, et ce pas uniquement via des mécanismes liés à une prise de poids. Inflammation, stress oxydant, élévation de l'insuline sont des mécanismes suggérés, et qui peuvent entrer en jeu même indépendamment du statut pondéral.

Par ailleurs, les édulcorants artificiels, utilisés par de nombreuses industries agro-alimentaires, semblent offrir la possibilité de s'affranchir des effets néfastes suggérés et redoutés des sucres ajoutés et des calories qui y sont associées. Leur utilisation est réglementée sur la base des avis scientifiques des agences de santé publique, telle que l'Autorité européenne de sécurité des aliments, l'EFSA, qui effectue actuellement une réévaluation de tous les additifs alimentaires

autorisés sur le marché européen. En théorie, leur innocuité est supposée garantie en deçà d'une dose journalière admissible établie. Toutefois, les données chez l'Homme sur les effets à long terme des édulcorants (via l'ensemble des sources alimentaires) sur le risque de pathologies chroniques faisaient défaut jusqu'à présent et n'ont donc pas pu être intégrés pour le moment dans ces évaluations sanitaires. Les débats scientifiques concernant leur carcinogénicité sont pleinement d'actualité. Ces alternatives au sucre pourraient également être impliqués dans l'étiologie d'autres pathologies, comme les maladies cardiovasculaires, leur consommation pourrait perturber le microbiote intestinal, induire de la résistance au glucose ou encore déstabiliser l'homéostasie glucidique d'après plusieurs études expérimentales.

Ces sujets, liés à la consommation de sucre ou d'édulcorants artificiels et leurs effets sur notre santé, notamment l'incidence de cancers et de maladies cardiovasculaires, nous concernent tous et préoccupent de nombreux citoyens. Souvent traitées dans les médias, ces problématiques font l'objet de reportages, documentaires ou articles de presse. Par ailleurs, les enjeux économiques sont importants, industriels et lobbies occupent une place non négligeable et une influence certaine sur la place des produits sucrés et édulcorés dans notre alimentation. Il apparait ainsi essentiel d'aborder ces questions de santé publique par des recherches publiques, indépendantes des acteurs économiques privés. L'objectif de l'ensemble des travaux effectués au cours de cette thèse est d'apporter des éléments de preuves épidémiologiques basées sur une cohorte à grande échelle de la population adulte française concernant les associations entre les apports en sucre, sucres ajoutés, index et charge glycémiques de l'alimentation, édulcorants artificiels et risque de cancer. En outre, étant donné que ces additifs alimentaires représentent un sujet sensible, en cours de réévaluation par l'EFSA et sujet de préoccupation de l'Organisation Mondiale de la Santé, nous avons voulu produire des données additionnelles utiles à l'évaluation des expertises collectives dans ce domaine en élargissant nos travaux à l'étude des associations entre édulcorants artificiels et risque de maladies cardiovasculaires.

INTRODUCTION

I. LES SUCRES

A. Glucides, sucres simples, sucres ajoutés, types et sources de sucres

1. Définitions, sources, digestion et métabolisme

a) *Définitions*

Le sucre, ou plus généralement les glucides, dont le terme anglais *carbohydrate* signifie « carbone hydraté », est, dans sa forme la plus simple, formé d'un anneau composé de six atomes de carbones (C), chacun associé à une molécule d'eau (H_2O). Cette molécule est issue du processus de photosynthèse des végétaux, à partir d'eau et de dioxyde de carbone (CO_2) selon la réaction suivante :

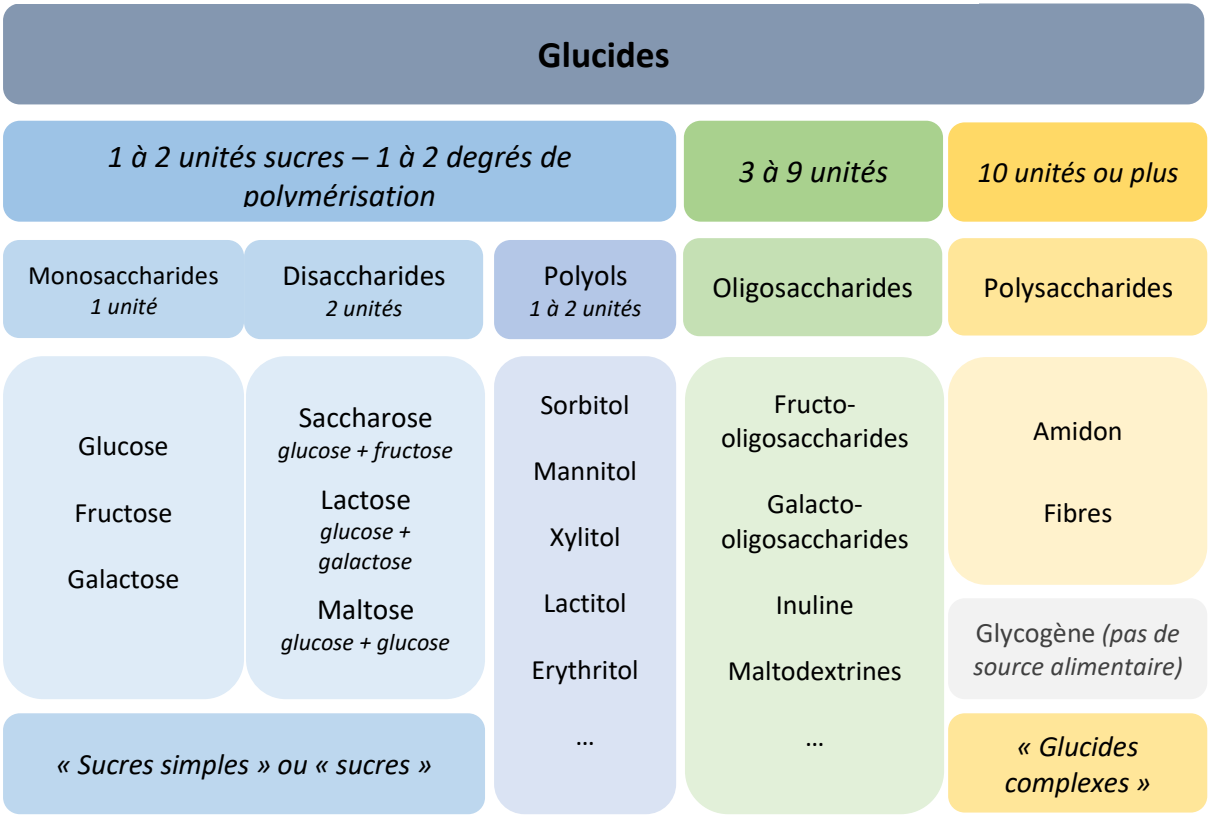
$$6\ CO_2 + 6\ H_2O \rightarrow C_6H_{12}O_6$$

Les glucides sont d'origine végétale, à l'exception d'une source animale : le lait, qui en plus des protéines, des lipides, des vitamines et des minéraux contient du galactose et du lactose (i.e., les sucres du lait). D'autres termes peuvent être employés pour désigner les glucides et les sucres, comme « ose », ou plus précisément « hexose » lorsque l'on désigne la molécule de sucre à six carbones, ou encore « saccharide ». Le terme saccharide est d'ailleurs employé pour décrire les différentes structures en fonction du degré de polymérisation (DP) que peut avoir un glucide (3) : monosaccharides (une unité sucre, D*P* = 1), disaccharides (deux unités sucre, D*P* = 2), oligosaccharides (glucides à chaîne courte dont le DP est compris entre 3 et 9) et polysaccharides (glucides constitué de 10 unités de sucre ou plus, DP ≥ 10), comme illustré ci-dessous en Figure 1. En effet, les molécules glucidiques peuvent être constituées d'une seule, deux, ou plusieurs de ces unités à six carbones hydratés. Sous le terme de « sucre » sont inclus les monosaccharides, les disaccharides ainsi que les polyols, des glucides d'un ou deux degrés de polymérisation. Les monosaccharides sont la forme la plus simple des sucres, les trois principaux retrouvés dans notre alimentation sont le glucose, le fructose et le galactose, qui se distinguent par de légères différences structurelles. Ces unités de monosaccharides peuvent s'associer et former des disaccharides : le saccharose (aussi connu sous le nom de sucrose, formé de glucose et de fructose), le lactose (formé d'une molécule de glucose et d'une molécule de galactose), et le maltose (constitué de deux molécules de glucose). Les polyols sont des molécules dérivées des sucres, d'un ou deux degrés de polymérisation, pour lesquels à chaque

atome de carbone est relié un groupe hydroxyle (–OH), parmi les polyols on retrouve le sorbitol, le mannitol ou le xylitol. Viennent ensuite les oligosaccharides, glucides à chaine courte constitué de 3 à 9 unités de sucre, il s'agit par exemple des fructo-oligosaccharides, galacto-oligosaccharides, inuline ou maltodextrines. Les polysaccharides, sont quant à eux composés de plusieurs unités de sucre (au moins une dizaine). Ils peuvent être d'origine végétale : l'amidon et les fibres, ou d'origine animale : le glycogène, forme de polysaccharides qui n'a pas de source alimentaire, que l'on retrouve dans les muscles et le foie des humains et des animaux, constituant une réserve d'énergie à court terme. Car en effet, le sucre dans notre alimentation est un nutriment fournissant de l'énergie aux organismes qui en consomment.

Ainsi, la famille des glucides peut se subdiviser en glucides simples – aussi appelés sucres simples (les mono- et disaccharides, ainsi que les polyols), en glucides à chaine courte (les oligosaccharides et en glucides complexes (l'amidon et les fibres). Néanmoins, généralement le terme « sucre » sans précision est employé pour désigner les mono- et disaccharides. Nous utiliserons, dans la suite de ces travaux, le terme sucre, pour parler des sucres simples (hors polyols).

Figure 1. Classification des glucides (*d'après Cummings et Stephen, 2007*) (3)



b) *Sources*

Les sucres simples sont présents naturellement dans certains aliments. Comme les fruits (qui contiennent notamment du fructose), le lait et les produits laitiers (sources de lactose et de galactose), le miel (constitué de molécules de fructose, de glucose et de saccharose) ou la sève issue de certaines plantes (comme le sirop d'agave, riche en fructose) et arbres (le sirop d'érable par exemple, contenant du saccharose). Ils peuvent également être ajoutés – on parle alors de « sucres ajoutés » – par le cuisinier qui utilise généralement du sucre de table : du sucre en poudre issue de la betterave ou de la canne et correspondant à du saccharose. Il est ajouté lors de la préparation, d'un dessert ou d'une confiture par exemple. Le sucre ajouté est également présent dans certains aliments et boissons dits « transformés » ou « ultra-transformés », issus de l'industrie agro-alimentaire, tels que les sodas, confiseries, céréales de petit déjeuner, plats préparés prêts à consommer, et dont la production inclut l'ajout de sucre ou d'une autre matière sucrante (sirop de glucose, sirop de sucre inverti, sirop de glucose-fructose, etc.). Le sucre peut également être directement ajouté par le consommateur, dans un yaourt ou une boisson chaude par exemple.

Les glucides complexes, se présentant sous la forme d'amidon, longues chaînes constituées de centaines d'unités de glucose, sont présents dans les féculents, telles que les tubercules, les pommes de terre, les céréales (comme le riz, le blé, le sarrasin, l'orge ou l'avoine) et les aliments produits à partir de ces dernières (les pâtes, la semoule, le pain). Les fibres sont également présentes dans les végétaux (fruits, légumes, céréales complètes, légumineuses) sous la forme de longues chaînes de monosaccharides. À la différence de l'amidon, les liaisons reliant chacune des unités de sucres formant les fibres ne sont pas digestibles par les humains, ces polysaccharides ne représentent donc pas une source d'énergie mais jouent tout de même un rôle essentiel dans le processus de digestion.

c) *Digestion et métabolisme*

Lorsque l'on consomme des glucides (simples et complexes), la digestion commence dans la bouche, au niveau de laquelle les amylases salivaires, enzymes sécrétées par les glandes salivaires, entament le processus de digestion chimique de l'amidon. Dans l'estomac, la digestion se poursuit par une phase mécanique, le milieu très acide n'étant pas favorable aux enzymes on ne les retrouve qu'après cette étape, au niveau de l'intestin grêle dans lequel les enzymes sécrétées par le pancréas (les amylases pancréatiques) vont scinder les polysaccharides de l'amidon en disaccharides. Des enzymes spécifiques, produites au niveau de l'intestin grêle,

vont ensuite couper les disaccharides. La maltase, la sucrase et la lactase scindent les liaisons entre les deux molécules de saccharides constituant le maltose, le sucrose et le lactose, respectivement. Sous forme de monosaccharides les sucres passent alors la barrière intestinale et sont absorbés par l'organisme. Les fibres, en revanche, ne sont pas digérées lors de ce processus, l'organisme humain ne disposant pas des enzymes permettant d'en scinder les liaisons. Une fois passée la barrière intestinale, les monosaccharides transitent par le foie où le fructose et le galactose sont convertis en glucose, l'unité de base utilisée par nos cellules pour fournir de l'énergie à nos muscles, notre cerveau et nos organes. Le glucose entre dans les cellules par l'intermédiaire de l'insuline, une hormone produite par le pancréas. Selon les besoins de l'organisme, le glucose peut être directement utilisé comme source d'énergie ou stocké sous forme de glycogène dans les muscles et le foie. Le potentiel énergétique des molécules de glucose est libéré lors de réactions en chaîne aboutissant à la scission des liaisons entre les atomes de carbone, ce qui libère de l'énergie. La réalisation de la première étape de la réaction est anaérobique, elle ne nécessite pas la présence d'oxygène (O_2), elle aboutit à la formation de deux unités constituées de trois carbones. La deuxième étape a lieu en présence d'oxygène, elle est dite « aérobique », et aboutit à la formation de deux molécules constituées de deux carbones et d'une molécule de dioxyde de carbone (CO_2). Une dernière étape aboutit à la libération d'énergie par la scission des liaisons entre carbones et produit de nouvelles molécules de CO_2 expirées par les poumons, ainsi que des molécules d'eau. Encore une fois l'énergie est apportée par la scission des liaisons entre carbones. L'apport énergétique d'un gramme de sucre est équivalent à 4 kilocalories (kcal).

Si les molécules de glucose ne sont pas immédiatement utilisées pour fournir de l'énergie à nos cellules, elles sont stockées sous forme de polysaccharides de glycogène dans les muscles et le foie. Si les réserves de glycogène sont remplies et que nous continuons de consommer du sucre les molécules de glucose seront métabolisées par notre foie qui, à partir de sous unités constituées de deux carbones va former des acides gras. Ces derniers sont envoyés dans la circulation sanguine vers les cellules adipeuses, constituant ainsi à leur tour une réserve d'énergie.

2. Consommations de sucre et conséquences

a) *Liens avec la santé*

Les impacts délétères de la consommation de sucre sur le risque de caries dentaires, de diabète et de maladies cardiovasculaires ont été étudiés de façon extensive et sont aujourd'hui reconnus par les organismes de santé publique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reconnait notamment qu'une consommation excessive augmente le risque de prise de poids, diabète, hypertension, maladies cardiovasculaires et caries dentaires (2). En France, l'Agence nationale de sécurité sanitaire alimentaire (Anses), reconnaît les effets délétères du sucre sur les caries dentaires, la prise de poids, l'augmentation de triglycérides et d'acide urique dans le sang, ainsi que, indirectement, sur les pathologies liées au surpoids et à l'obésité : maladies cardiovasculaires, diabète de type 2 et certaines localisations de cancers (4).

En 2010, cinq pays européens, le Danemark, la Finlande, l'Islande, la Norvège et la Suède, ont demandé à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA, *European Food Safety Authority*) de réévaluer les liens entre la consommation de sucre et la santé (5). La dernière évaluation de l'EFSA ayant été conduite en 2005, l'objectif de cette demande était de mettre à jour l'état des connaissances scientifiques actuelles afin d'établir une limite supérieure de sécurité (LSS) des apports en sucres, c'est-à-dire un seuil d'apport maximal tolérable en dessous duquel il n'y a pas de risques d'effets délétères sur la santé. Les publications sur les associations entre la consommation de sucres et diverses maladies (i.e., obésité, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires, maladie du foie gras non alcoolique, dyslipidémies, hypertension, caries dentaires et goutte) ont été prises en compte, toutefois, le risque de cancer et l'inflammation ne faisaient pas partie des considérations. En juillet 2021, à l'issue des recherches du groupe d'experts, l'EFSA conclue qu'il n'est pas possible, sur la base des connaissances scientifiques actuelles, de fixer de LSS en sucres car les relations observées sont linéaires, le risque augmente dès que la consommation de sucre augmente. Il n'y a pas de seuil en dessous duquel on n'observe pas d'effets néfastes des sucres et au-delà duquel les sucres commencent à menacer notre santé. En effet, l'EFSA conclue, avec différents degrés de certitude, que les sucres ajoutés et libres sont associés au risque d'obésité et de dyslipidémies (niveau de de preuves modéré), de maladie du foie gras non alcoolique et de diabète de type 2 (niveau de preuves faible) et d'hypertension (niveau de preuve très faible). Le fructose quant à lui est associé au risque de maladies cardiovasculaires et de goutte (niveaux de preuves faibles et modérés). Par ailleurs, des niveaux de preuves élevés ont été établis pour les associations entre la consommation de

boissons sucrées et l'obésité, le diabète, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires. Les conclusions des experts suggèrent donc que la consommation de sucre est à minimiser le plus possible.

De même, dans leur dernier rapport conjoint publié en 2018 sur l'alimentation et le risque de cancer, le Fonds mondial de recherche contre le cancer (WCRF, *World Cancer Research Fund*) et l'Institut américain pour la recherche contre le cancer (AICR, *American Institute for Cancer Research*) établissent un niveau de preuve fort et convaincant entre la consommation de boissons sucrées et le risque de prise de poids, surpoids et obésité (6), qui représentent un facteur de risque pour différentes localisations de cancer comme nous le verrons par la suite.

b) *Politiques de santé publique et recommandations nutritionnelles*

Les objectifs de santé publique de prévention primaire sont généralement construits autour de l'objectif de diminuer les risques de différentes maladies chroniques : obésité, maladies cardiovasculaires, diabète de type 2, dénutrition et cancers. On retrouve dans le Programme National Nutrition Santé (PNNS) les expositions nutritionnelles en lien avec le risque de cancer, comme les aliments riches en fibres (fruits et légumes, légumineuses et produits céréaliers complets) et les produits laitiers dont la consommation est associée à la diminution du risque de cancer colorectal (1). Viande rouge, charcuterie, produits salés et boissons alcoolisées, sont en revanche à limiter. Au niveau mondial, des objectifs de santé publique sont également fixés afin de réduire l'incidence et la prévalence des maladies non transmissibles, dont le cancer.

Étant donné les effets délétères suggérés et reconnus de la consommation de sucre, les instances de santé publiques nationales et internationales ont également mis en place des recommandations nutritionnelles afin d'encourager les consommateurs à limiter leurs apports en sucres.

(1) Recommandations internationales

En plus de la notion de « sucres totaux » (engobant tous les sucres simples, naturellement présents et ajoutés), l'Organisation Mondiale de la Santé a introduit le terme de « sucres libres » qui désigne l'ensemble des « *monosaccharides et disaccharides ajoutés aux aliments par le fabricant, le cuisinier ou le consommateur, ainsi que les sucres naturellement présents dans le miel, les sirops, les jus de fruits et les concentrés de jus de fruits* » (2). L'OMS base donc ses recommandations sur les sucres libres et établit un seuil d'apport énergétique par ces derniers à ne pas dépasser. Cette limité est fixée à 10 % et l'autorité de santé publique internationale

recommande idéalement de ne pas dépasser les 5 % afin de diminuer davantage les risques liés à la consommation de sucres (2). Cela représenterait donc 50 (voire 25) grammes de sucres par jour pour un adulte dont l'apport énergétique journalier moyen serait de 2000 kilocalories. D'autres pays utilisent ces repères de 10 ou 5 % comme recommandation nutritionnelle. Aux États-Unis, la *U.S. Food & Drug Administration* recommande de limiter les sucres ajoutés à moins de 10 % des apports énergétiques (7). Au Royaume-Uni en revanche, il est recommandé de ne pas dépasser 5 % d'apports caloriques journaliers par les sucres libres (8).

(2) Recommandations nutritionnelles françaises

En France, les repères donnés par l'Anses sont de 100 grammes par jour maximum, hors sucres des produits laitiers (i.e., lactose et galactose) (4). Cette recommandation, publiée en décembre 2016, ne porte pas uniquement sur les sucres ajoutés ou libres mais incluent également les sucres naturellement présents dans les aliments (sauf lait et produits laitiers) car le comité d'experts spécialisés estime que les connaissances actuelles ne permettent pas de conclure que les effets sur la santé des sucres ajoutés seraient différents de ceux naturellement présents. La recommandation reste cependant compatible avec celle de l'OMS (i.e., 10 % des apports énergétiques par les sucres libres, soit 50 g/j) qui est également inclue dans le Programme National Nutrition Santé 2019-2023 (*« 100 % de la population en dessous du seuil de 10 % de l'apport énergétique total provenant des sucres libres par jour »*) (1). Les 100 grammes de sucres par jour peuvent effectivement être apportés pour moitié au maximum par les sucres libres et pour le reste par les sucres naturellement présents, comme ceux que l'on retrouve dans les fruits et légumes. Cette recommandation est compatible avec celle des « cinq fruits et légumes par jour » du PNNS. En effet, d'après la base de données de composition nutritionnelle des aliments établie par le Centre d'information sur la qualité des aliments (le Ciqual, unité Observatoire des aliments de l'Anses) les teneurs en sucres des fruits et légumes sont en moyenne de 9,89 et 2,48 grammes pour 100 grammes[1], respectivement. Ainsi, les cinq fruits et légumes qui correspondent à cinq portions entre 80 et 100 g contribuent à un apport en sucres simples compatible avec les recommandations de 100 g/j. D'autres repères du PNNS visant à diminuer la consommation de sucre sont disponibles, ils concernent notamment les jus de fruits et les boissons sucrées dont la consommation ne doit pas dépasser un verre par jour (i.e., 250 millilitres / jour). Il est également conseillé de limiter les produits sucrés, dont les sucres ne doivent pas contribuer à plus de 12,5 % des apports énergétiques sans alcool.

[1]Valeurs obtenues pour « fruit cru (aliment moyen) » et « légume cuit (aliment moyen) », le 22/04/2022.

L'adéquation des adultes français à ces recommandations est régulièrement évaluée dans le cadre de la surveillance épidémiologique basée sur l'Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban) conduite par Santé Publique France. Les résultats de cette étude transversale en population générale sur le volet nutrition ont été diffusés dans un rapport publié en janvier 2019, sur les données relevées en 2015, sur un échantillon représentatif de 1627 adultes français (9). 41,1 % et 27,6 % des participants ne respectaient pas les repères concernant, respectivement, les produits sucrés (apports en sucres simples des produits sucrés inférieurs à 12,5 % des apports énergétiques sans alcool) et les boissons sucrées (moins d'un verre par jour). En outre, 71,7 % des adultes français semblaient avoir un apport quotidien insuffisant en fruits et légumes (en deçà des 5 portions recommandées par jour). Les hommes suivaient significativement davantage les recommandations sur les produits sucrés : 64,1 % d'adéquation avec un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) compris entre 59,5 et 68,5 %, versus 54,0 % [49,7-58,3] d'adéquation chez les femmes ($P < 0,01$). À l'inverse, les femmes avaient davantage tendance à être en adéquation avec la recommandation sur les boissons sucrées (76,4 % [71,3-80,1] versus 68,3 % [63,6-72,6], $P < 0,01$). L'adéquation aux recommandations sur les boissons sucrées et sur les fruits et légumes était également plus importante chez les participants situés dans la tranche d'âge 40-54 ans.

Selon le rapport de la troisième étude individuelle nationale des consommations alimentaires (INCA 3), publié en 2017 par l'Anses (10), les glucides totaux contribuent à 46,9 % des apports énergétiques sans alcool, ce qui est en adéquation avec le repère situé entre 40 à 55 % (11). Par ailleurs, la moyenne des apports en sucre chez les adultes de 18 à 79 ans est de 95,1 g/j. Toutefois certaines catégories de la population ont une consommation de sucre quotidienne supérieure à la limite des 100 grammes. Les hommes ont notamment un apport supérieur à celui des femmes (107,1 g/j en moyenne, versus 83,8 g/j, $P < 0,001$), de plus, la médiane de consommation de sucre chez les hommes est de 101,4 g, donc plus de 50 % dépassent le repère des 100 g/j. Les 18-44 ans ont également un apport un sucre significativement plus important que celui des tranches d'âge 45-64 ans et 65-79 ans. Au global, l'Anses précise que 20 % des adultes français consomment plus de 100 g/j de sucre (hors lactose et galactose) (12). Les principaux aliments contribuant à l'apport en sucres sont les fruits frais et secs (14,6 % des apports) ; les boissons rafraichissantes sans alcool et jus de fruits et légumes (13,8 %) ; les viennoiseries, pâtisseries, gâteaux et biscuits sucrés (13,6 %) ; et les laits, yaourts et fromages blancs (10,3 %).

3. Sucre et cancer

a) *État actuel des connaissances sur le cancer*

(1) Prévalence et évolution à l'échelle mondiale

Le cancer est reconnu par l'Organisation Mondiale de la Santé comme la deuxième cause de mortalité dans le monde après les maladies cardiovasculaires (13). En 2020, l'Observatoire Mondial du Cancer (GLOBOCAN, *Global Cancer Observatory*), une plateforme du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), estime le risque de survenu de cancer avant 75 ans à 20 % et le risque de décès d'un cancer à 10 %. Dans le monde, en 2020, l'incidence est de 19,3 millions de nouveaux cas de cancers et les chiffres de mortalité s'élèvent à 10,0 millions de décès liés au cancer (14,15). Les principaux cancers sont ceux du sein (11,7 % des cas), du poumon (11,4 %), du colon-rectum (10,0 %), de la prostate (7,3 %) et de l'estomac (5.6 %). Les principales causes de mortalité par cancer sont liées aux cancers du poumon (18,0 % des décès), du colon-rectum (9,4 %), du foie (8,3 %), de l'estomac (7,7 %) et du sein (6,9 %) (15). Chez les hommes, le cancer du poumon est la principale localisation de cancer, suivi de la prostate et du cancer de la peau sans mélanome. Chez les femmes les trois principaux sites de cancers, qui sont aussi les trois principales causes de décès liés au cancer, sont le sein, les poumons et le col de l'utérus (14). Entre 2007 et 2017 l'incidence de cancer a augmenté d'un tiers (16) et les auteurs du dernier rapport GLOBOCAN estiment que d'ici 20 ans l'incidence pourrait augmenter encore de près de moitié avec 28,4 millions de nouveaux cas pour l'année 2040, un chiffre qui pourrait être même supérieur, car dépendant des facteurs de risque associés à l'évolution de nos sociétés et modes de vie.

En France, en 2018, d'après les données de l'Institut National du Cancer (INCa), l'incidence de cancer s'élevait à près de 382 000, 46 % de cas chez les femmes, chez lesquelles le cancer du sein était le plus fréquent, et 54 % chez les hommes, pour lesquels le cancer de la prostate était le plus fréquent. En outre, 157 000 décès liés au cancer ont été dénombrés (43 % chez les femmes et 57 % chez les hommes) (17).

(2) Processus de cancérogénèse

Le processus de cancérogénèse se déroule en trois phases : initiation, promotion et progression (18). Il est tout d'abord initié par l'accumulation au cours des cycles cellulaires d'anomalies génétiques au sein d'une cellule. En effet, les cellules qui constituent notre organisme, contiennent notre patrimoine génétique, dans le noyau de chaque cellule se trouvent nos gènes, des séquences d'ADN traduites en protéines au sein de la cellule pour assurer leur

fonctionnement. Selon la localisation de la cellule et sa fonction des gènes spécifiques vont être lus et traduits en protéines. Au cours du cycle de vie cellulaire a lieu un processus de division lors duquel la cellule se divise en deux nouvelles cellules, qui sont chacune une copie identique de la cellule mère dont l'ADN a été dédoublé et copié par un processus de synthèse. À la fin de la vie d'une cellule, cette dernière meurt, c'est le phénomène programmé d'apoptose. Si une cellule présente une anomalie génétique, comme une mutation apparue par erreur au cours de la réplication du patrimoine génétique lors du cycle cellulaire, elle est détruite par ce même phénomène d'apoptose. Ainsi, son anomalie n'est pas transmise aux futures cellules qui auraient été issues de sa division. Néanmoins, parfois ces cellules échappent au processus d'apoptose, ne sont pas détruites et continuent de suivre le cycle cellulaire, l'anomalie se retrouve ainsi dans les cellules résultant de leur division. Si les anomalies s'accumulent au fur et à mesure des cycles cellulaires cela conduit à la modification progressive de la cellule, qui, à terme, peut devenir cancéreuse. Plusieurs aspects caractérisent une cellule cancéreuse : elle ne répond plus aux signaux régulant les cycles cellulaires des cellules normales (croissance, division, apoptose) et elle peut se diviser indéfiniment. La multiplication de ces cellules cancéreuses aboutit à la formation d'un agglomérat de cellules cancéreuses : une tumeur. Se met ensuite en place le processus d'angiogenèse, qui va permettre à la tumeur de se vasculariser et ainsi de continuer à évoluer et éventuellement à se disséminer dans l'organisme via la circulation en formant des métastases.

(3) Facteurs de risque

Les anomalies génétiques à l'origine du développement d'un cancer peuvent être liées à des facteurs internes, comme le vieillissement ou l'hérédité, ou des facteurs externes, dépendants de notre environnement ou de notre mode de vie (19). Généralement, le développement d'un cancer étant multifactoriel, plusieurs facteurs entrent en jeu. En France, l'INCa, sur la base d'un travail porté par le CIRC-OMS estime que 40 % des cancers seraient liés à des facteurs de risques modifiables (tabac, alcool, alimentation, surpoids, sédentarité, etc.) et donc pourraient être évités (17). Spécifiquement, 5,4 % des cas de cancers seraient attribuables à une alimentation déséquilibrée (20). Le dernier rapport du WCRF / AICR énumère les expositions nutritionnelles associées aux risques des différentes localisations de cancers, chaque association est catégorisée par niveau de preuves (convaincant, probable, limité) et selon le sens de la relation exposition-cancer décrite (augmentation ou diminution du risque) (6). L'Organisation Mondiale de la Santé établi également un classement des agents carcinogènes pour l'Homme en quatre groupes. Par exemple, le tabagisme, la consommation de boissons alcoolisées et de

viande transformée sont ainsi classés en « cancérigène pour l'Homme » (Groupe 1) et la consommation de viande rouge est considérée « cancérigènes probables » (Groupe 2A). Le Tableau 1 présenté ici énumère les différentes localisations de cancer associées à chaque exposition nutritionnelle identifiée et leur niveau de preuve.

Tableau 1. Expositions nutritionnelles associés au risque de cancer (*d'après le WCRF / AICR 2018*) **(6)**

<table>
<tr><th colspan="2">Augmentation du risque</th><th colspan="2">Diminution du risque</th></tr>
<tr><th>Exposition nutritionnelle</th><th>Localisations de cancer concernées
(Niveau de preuve)</th><th>Exposition nutritionnelle</th><th>Localisations de cancer concernées
(Niveau de preuve)</th></tr>
<tr><td>Boissons alcoolisées</td><td>Bouche, pharynx, larynx, œsophage, foie, côlon-rectum, sein postménopause (convaincant)
Estomac, sein préménopause (probable)</td><td>Produits laitiers</td><td>Côlon-rectum (probable)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Surpoids et obésité (âge adulte)</td><td rowspan="2">Œsophage, pancréas, foie, côlon-rectum, sein postménopause, endomètre, rein (convaincant)
Bouche, pharynx, larynx, estomac, vésicule biliaire, ovaires, prostate (probable)</td><td>Surpoids et obésité (âge adulte)</td><td>Sein préménopause (probable)</td></tr>
<tr><td>Surpoids et obésité (18-30 ans)</td><td>Sein pré- et postménopause (probable)</td></tr>
<tr><td>Viandes rouges</td><td>Côlon-rectum (probable)</td><td>Fruits et légumes</td><td>Bouche, pharynx, larynx, nasopharynx, œsophage, poumon, estomac, côlon-rectum (probable)</td></tr>
<tr><td>Charcuteries</td><td>Côlon-rectum (convaincant)</td><td>Fibres alimentaires</td><td rowspan="2">Côlon-rectum (probable)</td></tr>
<tr><td>Aliments conservés par le sel</td><td>Estomac (probable)</td><td>Céréales complètes</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Compléments alimentaires à base de bêta-carotène</td><td rowspan="2">Poumon chez les fumeurs (convaincant)</td><td>Activité physique</td><td>Côlon (convaincant)
Sein pré- et postménopause, endomètre (probable)</td></tr>
<tr><td>Allaitement</td><td>Sein pré- et postménopause, endomètre (probable)</td></tr>
</table>

b) *Le sucre, facteur de risque de cancer ?*

À l'heure actuelle aucune exposition nutritionnelle liée à la consommation de sucres, d'édulcorants artificiels, d'aliments ou de boissons sucrés ou édulcorés ne figure parmi les facteurs de risques de cancer reconnus par les instances de santé publique internationales. Les effets délétères du sucre sur la base desquels se sont construites certaines recommandations nutritionnelles que nous avons vu précédemment (par exemple, PNNS 4 : limiter les boissons et produits sucrés, WCRF / AICR : limiter les boissons sucrées, OMS : apport en sucres libres inférieurs à 10 % des apports énergétiques journaliers), concernent la prévention de la prise de

poids, des maladies cardiovasculaires, du syndrome métabolique, du diabète de type 2 ou encore de la santé bucco-dentaire. Le WCRF / AICR a toutefois établi un niveau de preuve convaincant entre la consommation de boissons sucrées et le risque de surpoids et d'obésité, eux-mêmes associés à différents cancers (bouche, pharynx, larynx, œsophage, sein postménopause, foie, estomac, rein, pancréas, vésicule biliaire, côlon-rectum, endomètre, ovaire et prostate) (6). Une consommation excessive de sucre pourrait donc être associée indirectement, par des mécanismes liés à la prise de poids, au risque de cancer.

D'autres mécanismes pourraient cependant être impliqués, et ce indépendamment du statut pondéral et de la prise de poids comme nous le verrons par la suite.

(1) Étude préliminaire : boissons sucrées et risque de cancer

(a) Étude NutriNet-Santé

Une étude préliminaire, conduite par Chazelas et al., dans le cadre du projet *Sucre et Cancer* de l'Équipe de Recherche en Épidémiologie Nutritionnelle (EREN), a identifié des associations entre la consommation de boissons sucrées et le risque de cancer dans la cohorte NutriNet-Santé (21). Plus précisément, cette étude, publiée en mai 2019 dans le *British Medical Journal*, identifie une association entre la consommation de boissons sucrées, incluant les jus de fruits 100 %, et une augmentation du risque de cancer, toutes localisations confondues, et de cancer du sein plus spécifiquement. La consommation de boissons édulcorées n'était quant à elle pas significativement associée au risque de cancer mais le niveau de consommation était plus faible chez les participants de la cohorte, la puissance statistique était donc plus limitée pour cette exposition. En outre, les autres sources d'édulcorants n'étaient pas prises en compte dans cette étude.

(b) Autres études prospectives portant sur les associations entre la consommation de boissons sucrées et le risque de cancer

De nombreuses autres études prospectives à grande échelle se sont intéressées aux associations entre la consommation de boissons sucrées et le risque de cancer (22–52), avec toutefois des résultats contrastés. Ces études et les relations investiguées sont récapitulées dans le Tableau 2 présenté ci-dessous. Certains auteurs suggèrent des associations positives entre la consommation de boissons sucrées et le risque de cancer (22–42), cependant un certain nombre ne retrouvent pas d'associations significatives (43–52). Parmi les études citées plusieurs présentent des résultats similaires à ceux identifiés dans la cohorte NutriNet-Santé. Des

associations positives pour le cancer du sein (34–36,41,42) sont notamment retrouvées dans la cohorte américaine (la *Black Women's Health Study*, 49 103 participantes inclues dans les analyses et 1827 cas de cancers incidents) (34), chez les femmes ménopausées de la cohorte australienne *Melbourne Collaborative Cohort Study* (incluant 21 492 femmes et 946 cancers du sein incidents) (35), dans la cohorte espagnole SUN (*Seguimiento Univesidad de Navarra*) (10 713 participantes, 100 cas) (36), chez les femmes normo-pondérées des cohortes américaines de la *Nurses Health Study* (NHS et NHS II, 175 798 femmes dont 11 379 cancers du sein incidents au cours du suivi) (41), ainsi que au sein de la cohorte taïwanaise *National Health Interview Survey* (*n* = 5879, 112 cas) (42). Dans la cohorte PREDIMED (*Prevención con Dieta Mediterránea*), Laguna et al. retrouvent également une association positive entre l'apport en sucre provenant des boissons ou des jus de fruits et l'incidence de cancer, toutes localisations confondues (40). Des associations avec d'autres types de cancer sont également suggérées : pancréas (22,23,25,26), cerveau (45), côlon-rectum (24,35), côlon (38), prostate (27), lymphomes non hodgkiniens (28), endomètre (29), foie (30), vésicule biliaire (31), prostate (32), rein (39), vessie (39). Au sein de la cohorte australienne (*Melbourne Collaborative Cohort Study*) une association est identifiée avec les cancers liés à l'obésité (35) mais pas avec ceux non liés à l'obésité (51). Makarem et al. suggèrent également une augmentation du risque de cancers liés à l'adiposité chez les participants de la cohorte américaine de Framingham (*Framingham Offspring cohort*) présentant une adiposité centrale excessive (33) mais les chercheurs ne retrouvent pas d'associations pour les analyses spécifiques par site de cancer (i.e., sein, prostate, côlon-rectum). Comme mentionné plus haut, d'autres études de cohortes ne retrouvent pas d'associations entre la consommation de boissons sucrées et le risque de cancer pour plusieurs localisations : pancréas (43,44,49), côlon-rectum (46,50), endomètre (47), lymphomes non hodgkiniens (48), rein (52).

Tableau 2. Relations et sens des associations entre boissons sucrées et risque de cancer

	Boissons sucrées
Tous cancers	Laguna 2021 ↗ (40)
Cancers liés à l'adiposité	Makarem 2018 ↗ (*chez les participants ayant une adiposité centrale excessive*) (33)
Cancers liés à l'obésité	Hodge 2018 ↗ (35)
Cancers non liés à l'obésité	Bassett 2020 Ø (51)
Sein	Nomura 2016 ↗ (34) Makarem 2018 Ø (33) Hodge 2018 ↗ (*postménopause*) (35) Romanos-Nanclares 2018 ↗ (36) Romanos-Nanclares 2021 ↗ (*chez les femmes normo-pondérées*) (41) Wang 2022 ↗ (42)
Prostate	Drake 2012 ↗ (27) Miles 2018 ↗ (32) Makarem 2018 Ø (33)
Pancréas	Schernhammer 2005 ↗ (22) Larsson 2006 ↗ (23) Nöthlings 2007 Ø (43) Bao 2008 Ø (44) Mueller 2010 ↗ (25) Genkinger 2012 ↗ (26) Navarrete-Muñoz 2016 Ø (49)
Endomètre	Inoue-Choi 2013 ↗ (29) Friberg 2011 Ø (47)
Côlon	Leung 2021 ↗ (*chez les femmes*) (38)
Colon-rectum	Fung 2010 ↗ (*chez les hommes*) (24) Zhang 2010 Ø (46) Makarem 2018 Ø (33) Hodge 2018 ↗ (35) Pacheco 2019 Ø (50) Hur 2021 ↗ (37) Leung 2021 Ø (38)
Lymphome non Hodgkinien	Schernhammer 2012 ↗ (*chez les hommes*) (28) McCullough 2014 Ø (48)
Leucémie	Schernhammer 2012 ↗ (28)
Foie	Stepien 2016 Ø (30)
Carcinome hépatocellulaire	Stepien 2016 ↗ (30)
Voies biliaire	Larsson 2016 ↗ (31)
Vésicule biliaire	Larsson 2016 ↗ (31)
Rein	Leung 2021 ↗ (39) Heath 2021 Ø (carcinome rénal) (52)
Vessie	Leung 2021 ↗ (39)
Gliome	Holick 2010 Ø (45)

↗ Augmentation du risque
↘ Diminution du risque
Ø Absence d'association significative

Plusieurs revues systématiques (53–55) et méta-analyses (56–61) ont également été conduites. Une méta-analyse, publiée en 2014 par Boyle et al., ne retrouve pas d'association significative avec le risque de cancer (56), toutefois cette étude était financée par l'industrie des boissons sucrées et a pu faire l'objet d'un biais d'information. Trois méta-analyses récentes, publiées entre 2021 et 2022, suggèrent bien quant à elles des associations entre consommation de boissons sucrées et risque de cancer (59–61), et plus précisément pour les cancers du sein et de la prostate (59,60), le carcinome hépatocellulaire et le cancer colorectal (60), dont l'association n'avait pourtant pas été identifiée dans la précédente méta-analyse de Schwingshackl et al. en 2017 (57). De même la méta-analyse concernant le lien entre consommation de boissons sucrées et cancer du pancréas n'identifie pas d'association significative (58). Dans l'ensemble le niveau de preuve concernant la relation boissons sucrées-cancer suggère la présence d'une association positive, ce qui pourrait s'expliquer par divers mécanismes (prise de poids, hyperinsulinémie, charge glycémique élevée, inflammation, stress oxydant) (53,55,62).

Les auteurs de l'étude réalisée sur la cohorte NutriNet-Santé soulignent que les associations observées entre la consommation de boissons sucrées et le risque de cancer pourraient aussi être dues à certains composés présents dans ces boissons comme le 4-methylimidazole, utilisé dans certains sodas comme colorant caramel et considéré comme « cancérogène possible » (i.e., classifié groupe 2B par le Centre international de recherche sur le cancer) (63,64) ou les pesticides, présents dans les jus de fruits, qui pourraient être associés à l'augmentation du risque de cancer (65–67). Mais au-delà de ces composés chimiques présents dans les boissons sucrées, les apports en sucres importants engendrés par leurs consommations pourraient expliquer une partie des associations observées. Ainsi, les résultats de l'étude préliminaire de Chazelas et al. laissent à penser que la consommation de sucre en général, pas seulement de boissons sucrées, pourrait être associée au risque de cancer (21). Les relations observées pourraient être le résultat d'associations indirectes passant par de la prise des poids, mais des mécanismes sous-jacents indépendants du statut pondéral et de son évolution pourraient également être impliqués, comme nous allons le voir dans les paragraphes suivants.

(2) État de l'art des relations sucre-cancer

(a) Sucres totaux et sucres ajoutés

Les relations entre la consommation de sucres, sucres totaux, sucres libres ou sucres ajoutés avec le risque de différentes localisations de cancer ont été étudiées dans diverses cohortes (23,27,32,40,43,44,68–82) comme représenté en Tableau 3, ci-dessous. Plusieurs études ne retrouvent aucune association significative pour différents cancers : côlon-rectum (74,80), pancréas (44,68,79,81), sein (75,76,82), endomètre (77), ovaires (78), prostate (27,32). L'étude de Laguna et al., publiée en 2021 issue de la cohorte PREDIMED que nous avons citée dans le paragraphe précédent, révélait des associations positives entre l'apport en sucre sous forme liquide et l'incidence de cancer ou la mortalité, mais elle ne retrouve pas d'associations significatives concernant les sucres sous forme solide (40). Néanmoins, un certain nombre d'études, issues de cohortes européennes et américaines (*Swedish Mammography Cohort*, *Cohort of Swedish Men*, EPIC, NIH-AARP), ont révélé des associations significatives entre les sucres totaux ou ajoutés et les risques de cancers : pancréas (23), endomètre (69), œsophage (70), leucémie (70), carcinome hépatocellulaire (71). Ramne et al. suggèrent également une association entre les sucres ajoutés et le risque de mortalité liée aux cancers dans deux cohortes suédoises (la *Malmö Diet and Cancer Study* et la *Northern Swedish Health and Disease Study*) (72). Quelques rares études observent cependant des associations inverses pour certaines localisations (70,73). Celle de Coleman et al. suggère par exemple le rôle protecteur des sucres totaux sur le cancer de l'endomètre chez les femmes de la cohorte américaine *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening Trial* (*n* = 36 115, 386 cas de cancers de l'endomètre incidents), un résultat qui devient cependant non significatif chez les participantes qui ne sont pas en situation de surpoids et d'obésité (73). L'étude conduite sur la cohorte NIH-AARP sur 179 990 américains par Tasevska et al. en 2012 suggère également des associations contrastées : associations inverses entre la consommation de sucres et le risque de cancer toutes localisations, cancer du poumon et cancers des voies orales (chez les hommes) et cancer des ovaires (chez les femmes) et associations directes pour les cancers de l'œsophage et de la plèvre (chez les hommes) et pour la leucémie (chez les femmes) (70). Dans l'ensemble, les résultats apparaissent donc contrastés. Cela est confirmé par Makarem et al. dans une revue systématique de la littérature récente publiée en 2018 (53). Les preuves épidémiologiques semblent, en effet, à ce jour trop limitées pour en tirer des conclusions sur le risque de cancer, au global et par localisations, appelant ainsi à des études supplémentaires (53). L'hypothèse d'une association entre un apport élevé en sucre et un risque accru de cancer est cependant soutenue par plusieurs

voies mécanistiques décrites par les auteurs (53) et impliquant l'élévation du taux de glucose dans le sang, l'inflammation, le stress oxydant ou l'obésité. De même, la revue conduite par Maino Vieytes et al. en 2019, identifie une littérature contrastée mais suggérant une association possible entre la consommation de sucres simples et le risque de cancer, qui passerait par l'élévation de la glycémie et l'activation des voies de signalisation de l'insuline et de facteurs de croissance IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) (62).

Tableau 3. Relations et sens des associations sucres (totaux et ajoutés) et risque de cancer

	Sucres totaux	**Sucres ajoutés**
Tous cancers	Tasevska 2012 ↘ (*chez les hommes*) (70) Tasevska 2012 Ø (*chez les femmes*) (70) Laguna 2021 Ø (40)	Tasevska 2012 Ø (70) Tasevska 2012 Ø (chez les femmes) (70)
Sein	Silvera 2005 Ø (76) Giles 2006 Ø (*postménopause*) (75) Shikany 2011 Ø (82)	Shikany 2011 Ø (82)
Prostate	Drake 2012 Ø (*monosaccharides*) (27)	Miles 2018 Ø (83)
Pancréas	Silvera 2005 Ø (79) Nöthlings 2007 Ø (43) Heinen 2008 Ø (68) Jiao 2009 Ø (81)	Nöthlings 2007 Ø (43) Larsson 2006 ↗ (23) Bao 2008 Ø (44)
Endomètre	Silvera 2005 Ø (77) Cust 2007 ↗ (*IMC < 25 kg/m^2 et postménopause*) (69) Coleman 2014 ↘ (*IMC ≥ 25 kg/m^2*) (73)	
Ovaires	Silvera 2007 Ø (78) Tasevska 2012 ↘ (70)	Tasevska 2012 ↘ (70)
Colorectal	Terry 2003 Ø (74) Kabat 2008 Ø (80)	
Leucémie	Tasevska 2012 ↗ (*chez les femmes*) (70) Tasevska 2012 Ø (*chez les hommes*) (70)	Tasevska 2012 ↗ (*chez les femmes*) (70) Tasevska 2012 Ø (*chez les hommes*) (70)
Carcinome hépatocellulaire	Fedirko 2013 ↗ (71)	
Voies biliaire	Fedirko 2013 Ø (71)	
Vésicule biliaire	Fedirko 2013 Ø (71)	
Vessie	Tasevska 2012 Ø (70)	Tasevska 2012 Ø (70)
Œsophage	Tasevska 2012 Ø (70)	Tasevska 2012 ↗ (*chez les hommes*) (70) Tasevska 2012 Ø (*chez les femmes*) (70)
Poumon	Tasevska 2012 ↘ (*chez les hommes*) (70) Tasevska 2012 Ø (*chez les femmes*) (70)	Tasevska 2012 Ø (70)
Voies orales	Tasevska 2012 ↘ (*chez les hommes*) (70) Tasevska 2012 Ø (*chez les femmes*) (70)	Tasevska 2012 Ø (70)
Plèvre	Tasevska 2012 ↗ (*chez les hommes*) (70)	Tasevska 2012 ↗ (*chez les hommes*) (70)
Mortalité liée au cancer		Ramne 2019 ↗ (72)

↗ Augmentation du risque
↘ Diminution du risque
Ø Absence d'association significative

(b) Types de sucres

L'incidence de cancer en relation avec l'apport de sucres spécifiques (saccharose, glucose, fructose, lactose, galactose ou maltose) a été investiguée dans le cadre d'études prospectives ayant suggéré diverses combinaisons d'associations (29,31,33,43,47,70,79,81,82,84–91). Le Tableau 4 ci-dessous répertorie les différentes combinaisons retrouvées. Les types de sucre les plus étudiés sont le saccharose et le fructose. Pour ces expositions des études suggèrent des associations significatives délétères : pancréas (43), endomètre (47), vésicule biliaire (31), côlon-rectum (87) et plèvre (70) pour le saccharose et pancréas (43,81,90), côlon-rectum (87), vessie (70) et plèvre (70) pour le fructose. Cependant Tasevska et al. identifient également des associations inverses pour certaines localisations de cancer pour ces deux expositions, ils identifient une diminution du risque de cancer des ovaires et des voies orales associée à la consommation de saccharose et de fructose, et de tous cancers et cancer des poumons pour le fructose uniquement (70). Plus rares sont les études qui se sont intéressées au glucose (29,81,84), au lactose (81,84,91), au galactose (81) et au maltose (81,84). Nielsen et al. se sont notamment intéressés au rôle de différents types de sucres (saccharose, glucose, fructose, lactose, maltose) sur l'incidence de cancer du sein mais leur étude ne révèlent aucune association significative (84). Jiao et al. se sont eux penchés sur le cancer du pancréas et suggèrent un effet délétère du glucose, du saccharose et du fructose mais pas du lactose, du galactose et du maltose (81). Enfin une étude suggère une association entre l'apport en glucose et l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (29) et une association entre l'apport en lactose et le cancer des ovaires (91). D'autres études n'ont révélé aucune relation entre les sucres spécifiques et le risque de cancer (33,79,82,84–86,88).

Tableau 4. Relations et sens des associations pour chaque type de sucre par localisation de cancer

	Saccharose	Glucose	Fructose	Lactose	Galactose	Maltose
Tous cancers			Tasevska 2012 ↘ (70)			
Liés à l'adiposité	Makarem 2018 Ø (33)		Makarem 2018 Ø (33)			
Sein	Nielsen 2005 Ø (84) Makarem 2018 Ø (33)	Nielsen 2005 Ø (84)	Nielsen 2005 Ø (84) Shikany 2011 Ø (82) Makarem 2018 Ø	Nielsen 2005 Ø (84)		Nielsen 2005 Ø (84)
Prostate	Makarem 2018 Ø (33)		Giovannucci 1998 ↘ (89) Makarem 2018 Ø			
Pancréas	Silvera 2005 Ø (79) Simon 2010 Ø (85) Meinhold 2010 Ø (86) Jiao 2009 Ø (81) Nöthlings 2007 ↗ (43)	Jiao 2009 ↗ (81)	Silvera 2005 Ø (79) Simon 2010 Ø (85) Meinhold 2010 Ø (86) Jiao 2009 ↗ (81) Michaud 2002 ↗ (90) Nöthlings 2007 ↗ (43)	Jiao 2009 Ø (81)	Jiao 2009 Ø (81)	Jiao 2009 Ø (81)
Poumons			Tasevska 2012 ↘ (70)			
Endomètre	Friberg 2011 ↗ (47) Inoue-Choi 2013 Ø (29)	Inoue-Choi 2013 ↗ (29)	Inoue-Choi 2013 Ø (29)			
Ovaires	Tasevska 2012 ↘ (70)		Tasevska 2012 ↘ (70)	Fairfield 2004 ↗ (91)		
Vésicule biliaire	Larsson 2016 ↗ (31)					
Côlon			Michaud 2005 ↗ (87)			
Colorectal	Michaud 2005 ↗ (87) Higginbotham 2004 Ø (88) Makarem 2018 Ø (33)		Michaud 2005 ↗ (87) Higginbotham 2004 Ø (88) Makarem 2018 Ø (33)			
Vessie			Tasevska 2012 ↗ (70)			
Plèvre	Tasevska 2012 ↗ (70)		Tasevska 2012 ↗ (70)			
Voies orales	Tasevska 2012 ↘ (70)		Tasevska 2012 ↘ (70)			

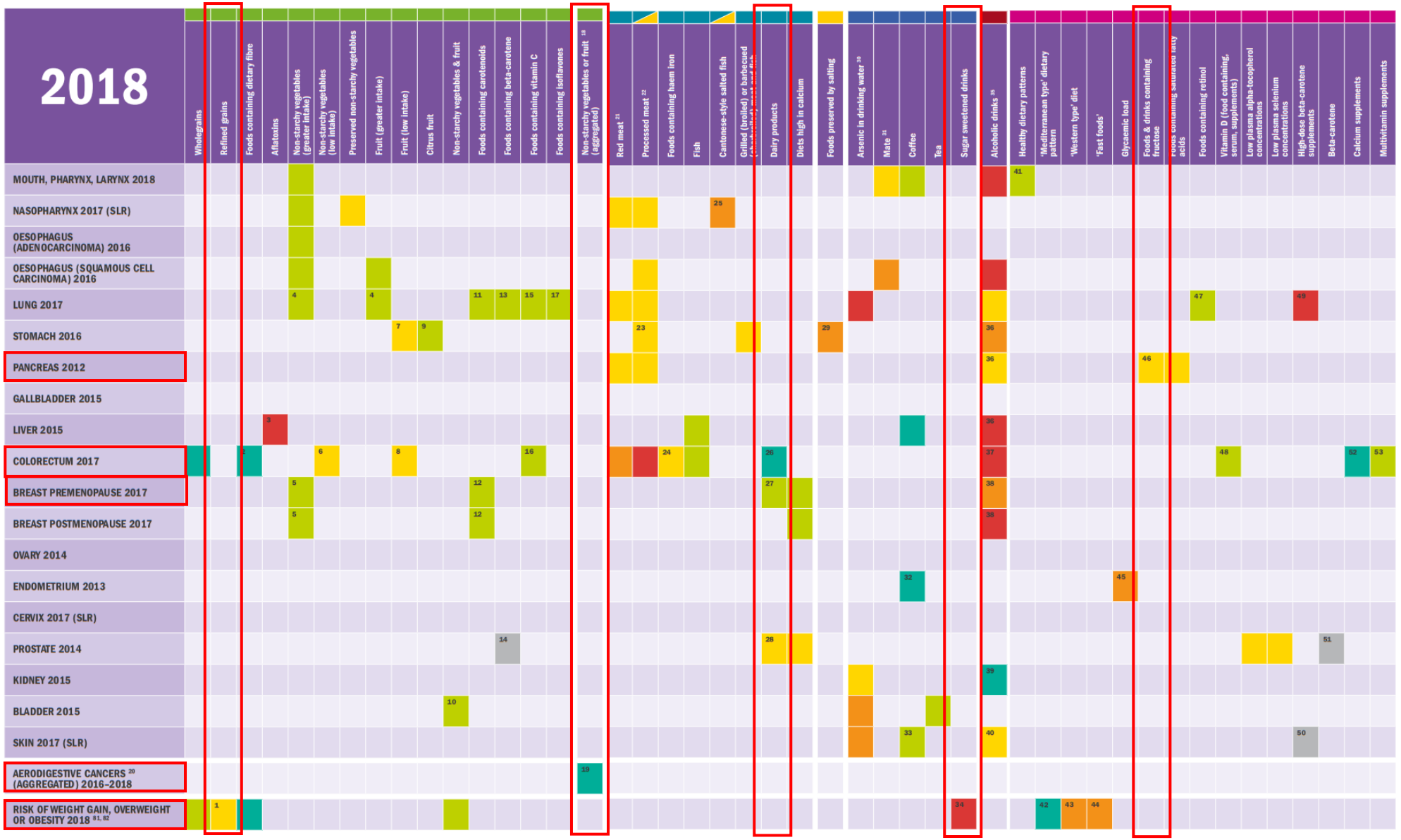
↗ Augmentation du risque
↘ Diminution du risque
Ø Absence d'association significative

(c) Sources de sucre

Comme nous l'avons vu en début d'introduction, plusieurs groupes d'aliments contribuent à l'apport en sucre, tels que les boissons sucrées, produits laitiers, desserts, confiseries, céréales de petit déjeuner, gâteaux, biscuits mais aussi les fruits et les jus de fruits. Les boissons sucrées, qui sont un important contributeur de l'apport en sucre dans les régimes occidentaux (92), ont été les plus investiguées et de multiples études ont suggéré leur rôle dans l'augmentation du risque de cancer (22–42) comme nous l'avons vu précédemment (cf. Tableau 1). Mais les boissons sucrées, contribuant à environ 13 % des apports en sucre dans la population française (10), ne sont pas les seuls vecteurs et d'autres groupes d'aliments ont été étudiés : jus de fruits, fruits, produits laitiers, desserts lactés, confiseries, gâteaux et biscuits (21,23,25,27,29,30,32,33,43,44,47,49,75,93). Les associations entre les expositions alimentaires, par groupes d'aliments, et le risque de cancer, par localisations, ont été extensivement étudiées par le WCRF / AICR qui en a fait une synthèse (6). Les associations identifiées sont récapitulées dans une matrice, représentée ci-dessous en Figure 2. Pour chacune des relations exposition alimentaire-cancer le niveau de preuve est précisé par un code couleur. Sur la Figure 2, présentée ci-dessous, les groupes d'aliments source de sucre sont entourés en rouge. Brièvement, le WCRF / AICR suggère des associations entre la consommation de fruits et légumes et une diminution du risque de cancers des voies aérodigestives (niveau de preuve probable). Les produits laitiers quant à eux sont associés à une diminution du risque de cancer colorectal (niveau de preuve probable) et de cancer du sein avant la ménopause (niveau de preuve limité) et une augmentation du risque de cancer de la prostate (niveau de preuve limité). Enfin, des associations sont également suggérées entre la consommation de boissons et aliments contenant du fructose et le cancer du pancréas (niveau de preuve limité).

En outre, des associations positives ont été suggérées par plusieurs études prospectives : avec les jus de fruits pour le cancer en général (21), le cancer de la prostate (33), le carcinome hépatocellulaire (30) et le cancer du pancréas (43). Deux études suggèrent également une augmentation du risque de cancer de la prostate (27) et de l'endomètre (47) associée à la consommation de confiseries. Enfin, pour de nombreuses autres relations investiguées les relations restent nulles (23,25,29,32,44,49,75,93). Aucune de ces études ne s'est toutefois intéressée à l'apport en sucre par les groupes d'aliments vecteur (en grammes de sucre par jour), toutes ont considéré la consommation du groupe d'aliments dans l'ensemble (en grammes d'aliments par jour).

Figure 2. Matrice WCRF / AICR des niveaux de preuves alimentation – cancer **(6)**



Conclusions Key

Convincing decreases risk	Convincing increases risk
Probable decreases risk	Probable increases risk
Limited – suggestive decreases risk	Limited – suggestive increases risk
	Substantial effect on risk unlikely

Exposure Group Key

Wholegrains, vegetables and fruit	Other dietary exposures
Meat, fish and dairy products	Physical activity
Preservation and processing of foods	Body fatness and weight gain
Non-alcoholic drinks	Height and birthweight
Alcoholic drinks	Lactation/having been breastfed

To reference this matrix please use the following citation: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project. Diet, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer. Summary of evidence. Available at: wcrf.org/matrix. Accessed on DD-MM-YYYY

Abbreviation: SLR, systematic literature review.

dietandcancerreport.org

© 2018 World Cancer Research Fund International. All rights reserved

World Cancer Research Fund | American Institute for Cancer Research

Summary of conclusions

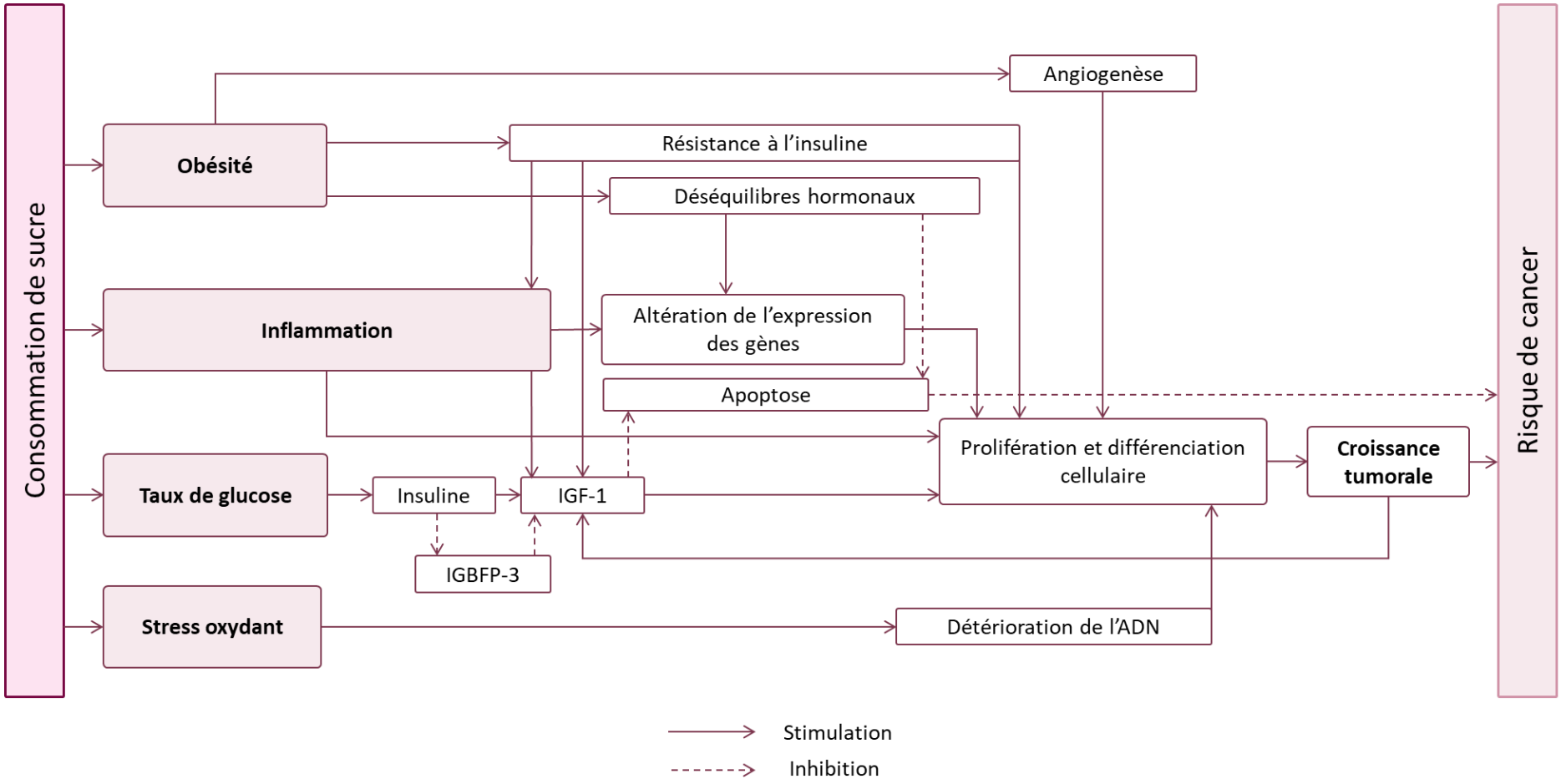
CUP Continuous Update Project

Analysing research on cancer prevention and survival

c) *Mécanismes impliqués dans les associations*

Plusieurs hypothèses de mécanismes soutiennent le rôle potentiel des sucres dans le développement des cancers (53,62). Ces mécanismes sous-jacents sont illustrés (et simplifiés) dans la Figure 3 présentée ci-dessous, nous allons les détailler un à un dans les paragraphes suivants.

Figure 3. Mécanismes potentiels supportant l'hypothèse d'une association entre l'apport en glucides et le risque de cancer (*d'après Makarem et al., 2018 et Maino Vieytes et al., 2019*) **(53,62)**



(1) Une relation indirecte passant par le surpoids et l'obésité

Le surpoids et l'obésité se définissent pour un indice de masse corporel (IMC) supérieur à 25 et 30 kg/m^2, respectivement. L'IMC d'un individu se calcule en divisant son poids (en kilogramme, kg) par sa taille (en mètre, m) au carré. Un individu est considéré de poids normal (ou normo-pondéré) si son IMC se situe entre 18 et 25 kg/m^2. En deçà ou en delà de cet intervalle le statut pondéral est insuffisant ou excessif (94). Une alimentation déséquilibrée, c'est-à-dire impliquant un déséquilibre énergétique où l'énergie consommée est supérieure à l'énergie dépensée, peut conduire au stockage de l'énergie en excès sous forme de lipides dans les tissus adipeux. Sur le long terme ce phénomène peut conduire à une situation de surpoids, voire d'obésité. L'apport en sucre est aujourd'hui reconnue comme un facteur de risque de surpoids et d'obésité par l'Organisation Mondiale de la Santé (2). Il est, de plus, suggéré que la consommation de boissons sucrées s'inscrit dans le cadre d'une alimentation globalement riche en sucre, produits et aliments sucrés, au détriment d'aliments riches en nutriments favorables à la santé (par exemple, protéines, fibres, calcium) (95). En outre, un apport en sucre excessif, notamment sous la forme de boissons sucrées, joue un rôle sur la satiété et l'appétit (96).

La consommation de boissons sucrées est aujourd'hui reconnue comme facteur de risque de surpoids et d'obésité (2,6), notamment par le WCRF / AICR qui, dans son dernier rapport, qualifie cette relation de « convaincante » avec un niveau de preuve fort. Surpoids et obésité sont eux-mêmes, comme nous l'avons précédemment mentionné, des facteurs de risque de certains cancers : bouche, pharynx, larynx, œsophage (adénocarcinome), sein (seulement chez les femmes ménopausées, avec des effets opposés chez les femmes non-ménopausées), foie, estomac, rein, pancréas, vésicule biliaire, côlon-rectum, endomètre, ovaire et prostate (97). En effet, l'obésité peut jouer un rôle dans le développement du cancer par des mécanismes liés à des déséquilibres hormonaux, de la résistance à l'insuline, de l'inflammation, ou encore du stress oxydant (53,55,62). La graisse corporelle intervient dans la régulation et la production de certaines hormones, en excès, elle peut donc entrainer des déséquilibres, comme une augmentation des taux d'estrogènes (conversion des androgènes en estrogènes dans les tissus adipeux), impliqués notamment dans le développement du cancer du sein, de l'endomètre ou des ovaires. Par ailleurs, le surpoids et l'obésité sont associés à l'hyperinsulinémie, qui se caractérise par une élévation des taux d'insuline. Or, une élévation de l'insuline pourrait augmenter le risque de cancer en inhibant le phénomène d'apoptose (permettant normalement de détruire les cellules cancéreuses) et en stimulant la production d'IGF-1, facteur de croissance favorisant la différenciation et la prolifération cellulaire, ce qui, à terme, augmente le risque de

cancer. De plus, l'insuline inhibe la production de protéines se liant aux hormones sexuelles (i.e., *sex-hormone binding protein*), ce qui contribue à augmenter le niveau d'estrogènes. L'excès de graisse corporelle favorise également une inflammation chronique (98), elle-même vraisemblablement associée au risque de cancer (99,100), comme nous le verrons par la suite. La Figure 3 présentée plus haut schématise les différents mécanismes potentiellement impliqués dans une association entre la consommation de sucre et le risque de cancer passant par l'obésité. Ainsi, les associations entre un apport excessif en sucre et l'augmentation du risque de certains cancers pourraient passer par des mécanismes liés à la prise de poids (101).

(2) Une relation indépendante du statut pondéral et de son évolution

Néanmoins, les potentielles associations entre les sucres et le développement du cancer pourraient ne pas uniquement passer par des mécanismes liés au statut pondéral. En effet, bien que les associations observées dans le cadre de l'étude conduite par Chazelas et al. dans la cohorte NutriNet-Santé entre les boissons sucrées et le risque de cancer puissent en partie être dues à la prise de poids, les analyses étaient ajustées sur l'IMC et l'évolution du statut pondéral au cours du suivi (21). Prise de poids, surpoids et obésité n'expliquent donc pas entièrement les associations observées. Les analyses de sensibilité réalisées ont notamment mis en avant une association entre la consommation de boissons sucrées et l'adiposité viscérale (qui se définit notamment par un tour de taille supérieur à 90 cm chez les hommes et 82 cm chez les femmes). Deux essais randomisés ont précédemment suggéré que la consommation de boissons sucrées pourrait être associée à l'augmentation de l'adiposité viscérale (102,103). Une étude prospective réalisée sur un millier de participantes de la cohorte Framingham a également observé que la consommation de boissons sucrées était associée à l'augmentation du volume de tissu adipeux viscéral, et ce indépendamment de la prise de poids (104). Ainsi, les associations observées dans la cohorte NutriNet-Santé entre les boissons sucrées et le risque de cancer pourraient passer par l'augmentation de l'adiposité viscérale, elle-même facteur de risque de cancer (105).

Par ailleurs, la revue de la littérature publiée en 2018 par Makarem et al. fait l'état des lieux des mécanismes potentiellement impliqués dans une association entre l'apport en sucre et le risque de cancer. Indépendamment de facteurs liés à la prise de poids les auteurs mentionnent des mécanismes impliquant le stress oxydant, l'inflammation et l'élévation de la glycémie (53). En effet, des associations entre une alimentation à charge glycémique élevée – ou un index glycémique de l'alimentation élevé – et le risque de cancer ont été suggérées (106). Des apports élevés en sucres augmentent les réponses glycémiques postprandiales, ce qui stimule la

production de molécules pro-oxydantes, comme les peroxinitrites (107), et induit des dommages à l'ADN, augmentant ainsi le risque de cancer. En outre, une consommation de sucre excessive peut également générer des produits de la glycation avancée (AGE, *Advanced Glycation End products*), des métabolites très réactifs qui entraînent la sécrétion de cytokines et la production de marqueurs du stress oxydant (108). L'inflammation pourrait potentiellement également être impliquée dans les associations entre la consommation de sucre et le risque de cancer. En effet, une charge glycémique élevée, ou des apports en sucres élevés, sont associés à une augmentation des marqueurs de l'inflammation, tels que la protéine C-réactive et l'interleukine-6 (IL-6) (53,109), or l'inflammation chronique représente un facteur de risque concernant l'apparition du cancer (100). Un environnement pro-inflammatoire augmente les concentrations en IGF-1 et altère l'expression génétique, induisant la prolifération et la différenciation cellulaire (53), de plus, l'inflammation inhibe l'apoptose et stimule l'angiogenèse (100), favorisant ainsi la cancérogénèse.

B. Index et charge glycémiques

L'index et/ou la charge glycémique élevés des boissons et produits sucrés pourraient aussi être potentiellement impliqués dans les associations entre consommation de sucre et augmentation du risque de cancer.

1. Définitions

L'index glycémique (IG) a été introduit par Jenkins et al. en 1981 pour évaluer l'effet des aliments et des boissons sur la réponse glycémique (110). L'IG d'un aliment est la réponse glycémique qu'induit sa consommation comparée à celle induite par un apport en glucose équivalent d'un aliment de référence, généralement une solution de glucose ou du pain blanc. Cet indicateur s'exprime ainsi sur une échelle de 0 à 100, 100 étant l'IG de l'aliment référence (111). La charge glycémique (CG) d'un aliment est le produit de son IG et de sa teneur en glucides, elle s'exprime en grammes par unité de mesure (par exemple, g/100 g ou g/portion).

2. Associations entre l'index glycémique, la charge glycémique et le risque de cancer

En premier lieu, la classification des aliments selon leur IG avait pour objectif de proposer une meilleure gestion du régime alimentaire chez des sujets diabétiques (111). Par la suite, l'index et la charge glycémiques, calculés au niveau individuel, ont également été utilisés pour en étudier les relations avec la santé (112,113). Alors qu'une méta-analyse publiée en 2019 suggère des associations entre les régimes alimentaires à faible index glycémique et la diminution du risque de diabète de type 2 et d'accident vasculaire cérébral (113), une alimentation à index glycémique élevée est reconnue comme représentant un facteur de risque majeur de diabète de type 2 (111,114) et d'hyperinsulinémie (111) – deux conditions associées au cancer du sein (115). Par ailleurs, des associations ont également été suggérées avec l'obésité, les maladies cardiométaboliques (116), ou encore la mortalité (117).

De précédentes études de cohortes se sont également penchées sur les relations IG / CG-cancer et sont présentées dans le Tableau 5 (33,43,68,69,71,73–82,84–88,90,118–149). Des associations ont été suggérées entre IG et cancers pour plusieurs localisations : sein (118,127,150,151), endomètre (6), côlon-rectum (113,152), vessie (153) et rein (152) mais la question des liens entre hyperglycémie et cancer est encore débattue à l'heure actuelle (154). En effet, le WCRF / AICR a uniquement établi un risque « probable » d'augmentation du cancer de l'endomètre pour la charge glycémique de l'alimentation (6). En outre, plusieurs méta-analyses ont étudié ces associations (113,151,152,155–158). L'une d'elle s'est notamment

intéressée au cancer de l'endomètre, et suggère, en plus de la charge glycémique, une association avec l'index glycémique (155). Trois méta-analyses se sont penchées sur le cancer colorectal et suggèrent une association avec l'IG de l'alimentation (113,152,156). Des méta-analyses sur les cancers du système digestif (157) et sur les cancers liés au diabète suggèrent également une augmentation du risque pour les régimes alimentaires à fort IG (156). Concernant le cancer du sein, deux méta-analyses identifient une association positive avec l'IG de l'alimentation (151,156), des résultats retrouvés dans la méta-analyse plus récente de Reynolds et al. qui observe un risque accru pour les individus ayant un IG élevé de leur alimentation par rapport à ceux ayant un IG faible (113). La méta-analyse de Turati et al. en revanche ne révèle que des associations modestes et non significatives entre IG / CG et cancer du sein (152). Une méta-analyse s'intéressant au cancer de la prostate a révélé une association dose-réponse positive pour l'index glycémique de l'alimentation, mais pas pour la charge glycémique (158). Enfin, Turati et al. observent des relations entre IG et cancer de la vessie et du rein (152). Dans l'ensemble, la littérature existante suggère qu'il pourrait y avoir des associations entre l'index ou la charge glycémique de l'alimentation et le risque de cancer, mais les résultats restent contrastés.

Sur le plan mécanistique, IG et CG pourraient effectivement être impliqués dans l'étiologie du cancer. D'une part, les aliments à fort IG peuvent modifier la sensation de satiété (111) et provoquer des apports énergétiques excessifs, se traduisant en prise de poids (6,53,62). D'autre part, même dans un contexte de statut pondéral stable, les aliments à fort IG pourraient jouer un rôle dans le développement du cancer. Une consommation excessive de sucre ou d'aliments à fort IG provoque l'élévation des taux d'insuline, entraînant une élévation de la concentration de facteurs de croissance IGF-1 induisant la prolifération et la différenciation cellulaire et inhibant l'apoptose, et s'accompagnant d'une diminution en protéine 3 de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline (IGBFP-3, *insulin-like growth factor-binding protein-3*) qui normalement régule à la baisse le taux d'IGF-1, favorisant ainsi la cancérogénèse (53,106,159). En effet, de précédentes études de randomisation mendélienne ont suggéré un rôle causal de l'axe impliquant les hormones facteurs de croissances et leurs protéines régulatrices et des liens entre le niveau d'IGF-1 circulant et le développement et la progression des cancers du sein, du côlon-rectum et de la prostate (160–162). Des réponses glycémiques postprandiales élevées peuvent également induire un stress oxydatif par la production de molécules pro-oxydantes comme le peroxinitrite (107) qui endommage l'ADN, entraînant un risque accru de cancer.

Tableau 5. Relations et sens des associations pour IG et CG par localisation de cancer

	Index Glycémique	Charge Glycémique
Tous cancers	George 2009 ↗ (*hommes*) (119) George 2009 Ø (*femmes*) (119) Sieri 2017 Ø (120)	George 2009 ↘ (119) Sieri 2017 Ø (120)
Liés à l'adiposité	Makarem 2018 Ø (33)	Makarem 2018 Ø (33)
Liés au diabète	Sieri 2017 Ø (120)	Sieri 2017 ↗ (120)
Sein	Cho 2003 Ø (121) Jonas 2003 Ø (122) Holmes 2004 ↗ (*préménopause, postménopause*) (123) Nielsen 2005 ↗ (*postménopause et ER-*) (84) Silvera 2005 ↗ (*postménopause*) (76) Giles 2006 Ø (*postménopause*) (75) Sieri 2007 ↗ (*tous, préménopause, IMC < 25 kg/m²*) [2] (124) Lajous 2008 ↗ (*postménopause et IMC ≥ 25 kg/m²*) (118) George 2009 Ø (119) Larsson 2009 ↗ (*ER+/PR-*) (125) Wen 2009 Ø (126) Shikany 2011 Ø (82) Romieu 2012 Ø (127) Sieri 2013 Ø (128) Castro-Quezada 2016 Ø (129) Sieri 2017 Ø (120) Makarem 2018 Ø (33)	Cho 2003 Ø (121) Jonas 2003 Ø (122) Holmes 2004 ↘ (*postménopause et IMC ≥ 25 kg/m²*) (123) Nielsen 2005 Ø (84) Silvera 2005 Ø (76) Giles 2006 Ø (*postménopause et Grade I*) (75) Sieri 2007 ↗ (124) Lajous 2008 ↗ (*postménopause et ER-*) (118) George 2009 Ø (119) Larsson 2009 ↗ (125) Wen 2009 ↗(*préménopause*) (126) Shikany 2011 Ø (82) Romieu 2012 ↗ (127) Sieri 2013 ↗ (128) Castro-Quezada 2016 Ø (129) Sieri 2017 Ø (120) Makarem 2018 Ø (33)
Prostate	George 2009 Ø (119) Sieri 2017 Ø (120) Makarem 2018 Ø (33)	George 2009 ↘ (119) Nimptsch 2011 Ø (130) Sieri 2017 Ø (120) Makarem 2018 Ø (33)
Pancréas	Michaud 2002 ↗ (*IMC ≥ 25 kg/m² et faible activité physique*) (90) Johnson 2005 Ø (131) Silvera 2005 Ø (79) Patel 2007 Ø (132) Heinen 2008 Ø (68) George 2009 Ø (119) Jiao 2009 Ø (81) Meinhold 2010 Ø (86) Simon 2010 Ø (*femmes*) (85) Sieri 2017 Ø (120)	Michaud 2002 ↗ (*IMC ≥ 25 kg/m² et faible activité physique*) (90) Johnson 2005 Ø (131) Silvera 2005 Ø (79) Nöthlings 2007 Ø (43) Patel 2007 Ø (132) Heinen 2008 Ø (68) George 2009 Ø (*hommes*) (119) George 2009 ↘ (*femmes*) (119) Jiao 2009 Ø (81) Meinhold 2010 ↗ (86) Simon 2010 Ø (*femmes*) (85) Sieri 2017 Ø (120)
Endomètre	Silvera 2005 Ø (77) Cust 2007 Ø (69) Larsson 2007 Ø (134) George 2009 Ø (119) Coleman 2014 Ø (73) Sieri 2017 Ø (120) Hartman 2018 Ø (135) Watanabe 2021 Ø (136)	Folsom 2003 ↗ (*postménopause et non-diabétique*) (133) Silvera 2005 Ø (77) Cust 2007 Ø (69) Larsson 2007 ↗ (*pas d'activité physique, surpoids*) (134) George 2009 Ø (119) Coleman 2014 ↘ (*femmes en surpoids*) (73) Sieri 2017 Ø (120) Hartman 2018 Ø (135) Watanabe 2021 Ø (136)
Ovaires	Silvera 2007 Ø (78) George 2009 Ø (119) Sieri 2017 Ø (120)	Silvera 2007 ↗ (78) George 2009 ↘ (119) Sieri 2017 Ø (120)

[2] Exposition « glucides des aliments à fort IG » également associée au risque de cancer du sein

Col de l'utérus	Sieri 2017 Ø (120)	Sieri 2017 Ø (120)
Côlon	Weijenberg 2008 ↗ (*hommes*) (137) Weijenberg 2008 Ø (*femmes*) (137) Sieri 2015 ↗ (155) Sieri 2017 ↗ [3] (120)	Terry 2003 ↗ (*distal*) (74) Weijenberg 2008 Ø (137) Sieri 2015 ↗ (155) Sieri 2017 ↗ (120)
Rectum	Sieri 2017 Ø (120)	Sieri 2017 ↘ (120)
Colorectal	Higginbotham 2004 ↗ (88) Michaud 2005 Ø (87) McCarl 2006 ↗ (*IMC ≥ 30 kg/m²*) (139) Larsson 2007 Ø (140) Strayer 2007 ↘ [4] (141) Kabat 2008 Ø (80) Weijenberg 2008 Ø (137) George 2009 ↗ (119) Li 2010 Ø (143) Sieri 2015 ↗ (138) Abe 2016 Ø (144) Makarem 2018 Ø (33)	Terry 2003 Ø Higginbotham 2004 ↗ (88) Michaud 2005 ↗ (*hommes*) (87) McCarl 2006 ↗ (*IMC ≥ 30 kg/m²*) (139) Larsson 2007 Ø (140) Strayer 2007 Ø (141) Howarth 2008 Ø (*hommes*) (142) Howarth 2008 ↘ (*femmes*) (142) Kabat 2008 Ø (80) Weijenberg 2008 Ø (137) George 2009 Ø (119) Li 2010 Ø (143) Abe 2016 Ø (154) Makarem 2018 Ø (33)
Estomac	George 2009 ↗ (*hommes*) (119) George 2009 Ø (*femmes*) (119) Sieri 2017 Ø [5] (120)	George 2009 Ø (119) Sieri 2017 Ø (120)
Foie	George 2009 ↗ (*hommes*) (119) George 2009 Ø (*femmes*) (119) Vogtmann 2013 Ø (145) Sieri 2017 Ø (120)	George 2009 ↘ (119) Vogtmann 2013 Ø (157)
Carcinome hépatocellulaire	Fedirko 2013 Ø (71)	Fedirko 2013 Ø (71)
Voies biliaire	Fedirko 2013 Ø (71)	Fedirko 2013 Ø (71)
Vésicule biliaire	Fedirko 2013 Ø (71)	Fedirko 2013 Ø (71)
Vessie	George 2009 ↗ (*hommes*) (119) George 2009 Ø (*femmes*) (119) Sieri 2017 ↗ (120) Xu 2021 Ø (146)	George 2009 Ø (119) Sieri 2017 Ø (120) Xu 2021 Ø (146)
Œsophage	George 2009 ↗ (*hommes*) (119) George 2009 Ø (*femmes*) (119)	George 2009 Ø (119)
Poumon	George 2009 Ø (119) Sieri 2017 Ø (120) Sun 2018 Ø (147) Shu 2020 Ø (148)	George 2009 Ø (119) Sieri 2017 Ø (120) Sun 2018 Ø (147) Shu 2020 Ø (148)
Oropharynx	Chang 2020 Ø (149)	Chang 2020 ↘ (149)
Hypopharynx	Chang 2020 Ø (149)	Chang 2020 Ø (149)
Larynx	Chang 2020 ↗ (149)	Chang 2020 Ø (149)
Cerveau	George 2009 ↘ (*hommes*) (119) George 2009 Ø (*femmes*) (119) Sieri 2017 Ø (120)	George 2009 Ø (119) Sieri 2017 Ø (120)
Méninges	Sieri 2017 Ø (120)	Sieri 2017 Ø (120)
Tête et cou	George 2009 Ø (119) Chang 2020 ↗ (149)	George 2009 Ø (119) Chang 2020 Ø (149)
Rein	George 2009 Ø (119) Sieri 2017 Ø (120)	George 2009 Ø (119) Sieri 2017 Ø (120)
Mélanome	George 2009 Ø (119)	George 2009 Ø (119)

[3] Exposition « glucides des aliments à fort IG » également associée au risque de cancer du côlon

[4] Exposition « IG des produits laitiers » également associée à une diminution du risque de cancer colorectal, mais pas « IG des produits non laitiers »

[5] Exposition « glucides des aliments à fort IG » associée à une diminution du risque de cancer de l'estomac

	Sieri 2017 Ø (120)	Sieri 2017 Ø (120)
Leucémie	George 2009 Ø (119)	George 2009 Ø (119)
Myélome	George 2009 Ø Sieri 2017 Ø (120)	George 2009 Ø (119) Sieri 2017 Ø (120)
Lymphome non-Hodgkinien	George 2009 ↘ (*hommes*) (119) George 2009 Ø (*femmes*) (119) Sieri 2017 Ø (120)	George 2009 Ø (119) Sieri 2017 Ø (120)
Thyroïde	George 2009 Ø (119) Sieri 2017 Ø (120)	George 2009 Ø (119) Sieri 2017 Ø (120)
Langue	Sieri 2017 Ø (120)	Sieri 2017 Ø (120)

↗ Augmentation du risque

↘ Diminution du risque

Ø Absence d'association significative

C. FODMAP : oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides fermentescibles et polyols

1. Définitions

Différents facteurs alimentaires peuvent promouvoir l'inflammation, une méta-analyse publiée en 2020 suggère en effet que le *Dietary Inflammatory Index* (DII, indice du niveau inflammatoire de l'alimentation) est associé à l'augmentation du risque de cancer (163), résultat d'ailleurs observé dans le cadre de la cohorte SU.VI.MAX coordonnée par l'équipe EREN (164). Au-delà des facteurs pro-inflammatoires connus comme les acides gras polyinsaturés oméga-6 (165), d'autres constituants de notre alimentation moins étudiés méritent notre attention quant à leur rôle sur l'inflammation. C'est notamment le cas des sucres, et plus particulièrement de ceux appartenant à la famille des FODMAP, terme anglais apparu en 2005 (166) dont l'acronyme désigne les oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols fermentescibles (*Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*) (167). Cet ensemble de sucres et de glucides à chaînes courtes particulièrement fermentescibles sont peu absorbés dans l'intestin (168) contribuant ainsi potentiellement à la prolifération bactérienne (167), des distensions intestinales (169), une augmentation de la perméabilité intestinale, des lésions intestinales et de l'inflammation (170).

2. Consommation de FODMAP et santé

Le concept de FODMAP a été introduit en 2005 par Gibson et Shepherd, qui suggèrent leur rôle dans les troubles intestinaux liés à l'inflammation et les symptômes associés, tels que la maladie de Crohn, le syndrome du côlon irritable ou la maladie inflammatoire de l'intestin (166). Les auteurs soulignent que les apports en FODMAP augmentent dans les pays occidentaux (166) dans lesquels la part d'aliments industrialisés et ultra-transformés augmente considérablement, comme les boissons sucrées riches en sirop de maïs à haute teneur en fructose (171) ou les céréales raffinées, source importante de fructanes (166). Les FODMAP sont effectivement présents dans une grande variété d'aliments. Le Tableau 6, ci-contre présente les différents types de FODMAP et leurs caractéristiques.

Tableau 6. Classification des FODMAP et leurs sources alimentaires **(166)**

Classification			Sources alimentaires	Caractéristiques
FODMAP	**Oligosaccharides**	Fructanes	Blé et produits dérivés	Faible absorption au niveau de l'intestin grêle, fermentation au niveau du gros intestin
		Galactooligosaccharides	Légumineuses	Absorption très limitée par l'absence de l'enzyme permettant d'hydrolyser les liaisons de cette molécule
	Lactose		Lait et produits dérivés	Non absorbé chez les sujets déficients en lactase *(i.e., enzyme scindant les liaisons des molécules de lactose)*
	Fructose en excès		Sirop de maïs à haute teneur en fructose, miel, certains fruits	Faible capacité d'absorption du fructose en excès du glucose
	Polyols	Sorbitol	Certains fruits *(pruneaux, mûres, poires)* et légumes *(chou-fleur, céleri-rave)* et édulcorants de charge	Sucres alcools pauvrement absorbés et facilement fermentés
		Mannitol		

Les oligosaccharides, tels que les fructanes, sont présents principalement dans le blé et ses produits dérivés (pain, biscuits, viennoiseries, pâtes, etc.), les galactooligosaccharides sont quant à eux apportés par les légumineuses, les haricots, les choux ou les oignons, par exemple. Le lactose est l'un des principaux FODMAP, ce disaccharide est présent dans le lait et de nombreux produits laitiers dérivés (ex. yaourts, crèmes glacées), et est mal absorbé par une part importante de la population adulte. Le monosaccharide fructose est également considéré comme appartenant aux FODMAP lorsqu'il est présent en excès par rapport au glucose. Par définition, le fructose apporté dans des quantités similaires au glucose n'est donc par considéré comme FODMAP. En effet, comme l'expliquent Gibson et Shepherd (166), lorsque le fructose est ingéré dans une quantité équivalente au glucose, son absorption est facilitée par celle du glucose. En revanche, lorsque le fructose est en excès par rapport au glucose, il est absorbé indépendamment. Environ 30 % de la population absorbe difficilement cet excès de fructose, et ce pourcentage augmente lorsque la quantité de fructose en excès est importante. Cela est notamment le cas d'aliments et boissons contenant du sirop de maïs à haute teneur en fructose, aussi connu sous le nom de "*high fructose corn syrup*", un sucre industriel surtout utilisé aux États-Unis où sa consommation atteint 24,78 kg par an et par habitant (172). Il est en revanche très peu présent en Europe, 12 pays de l'Union Européenne ne l'utilisent pas du tout, et sa consommation en France est seulement de 0,15 kg/an/habitant (172). D'autres matières

sucrantes telles que le miel ou le sirop d'agave sont également riches en fructose. Certains fruits, comme les poires ou les pommes, ainsi que leurs produits dérivés (jus, compotes, purées, etc.), présentent un rapport fructose / glucose déséquilibré en faveur du fructose. Enfin, les polyols sont les derniers membres des FODMAP, il s'agit de sucres-alcools comme le sorbitol ou le mannitol présents naturellement dans certains fruits, dont les pruneaux, les mûres, les poires ou les cerises, et certains légumes, comme le chou-fleur, les champignons ou le céleri-rave. Ils sont aussi utilisés dans l'industrie agro-alimentaire comme édulcorants de charge dans des produits « sans sucres » (ex. bonbons, chewing-gums). Le rôle des FODMAP sur la santé reste discuté, des effets à la fois bénéfiques et délétères sont en effet suggérés (173–179). Entre autres, les oligosaccharides pourraient, en tant que prébiotiques, participer à une bonne diversité des micro-organismes constituant le microbiote intestinal (173,174). Par ailleurs, certains acides gras à chaîne courte issus du processus de fermentation de ces FODMAP peuvent s'avérer bénéfiques pour la santé (175). Néanmoins, des associations sont également suspectées avec les troubles intestinaux et les symptômes qui y sont associés (176,177) amenant certains individus concernés à suivre un régime faible en FODMAP, dont l'objectif est de limiter, voire d'éliminer, les aliments vecteurs de ces polyols et sucres fermentescibles (178). Cette pratique reste toutefois controversée étant donné que supprimer des groupes d'aliments de son alimentation peut conduire à des apports insuffisants pour certains nutriments, comme les fibres (179).

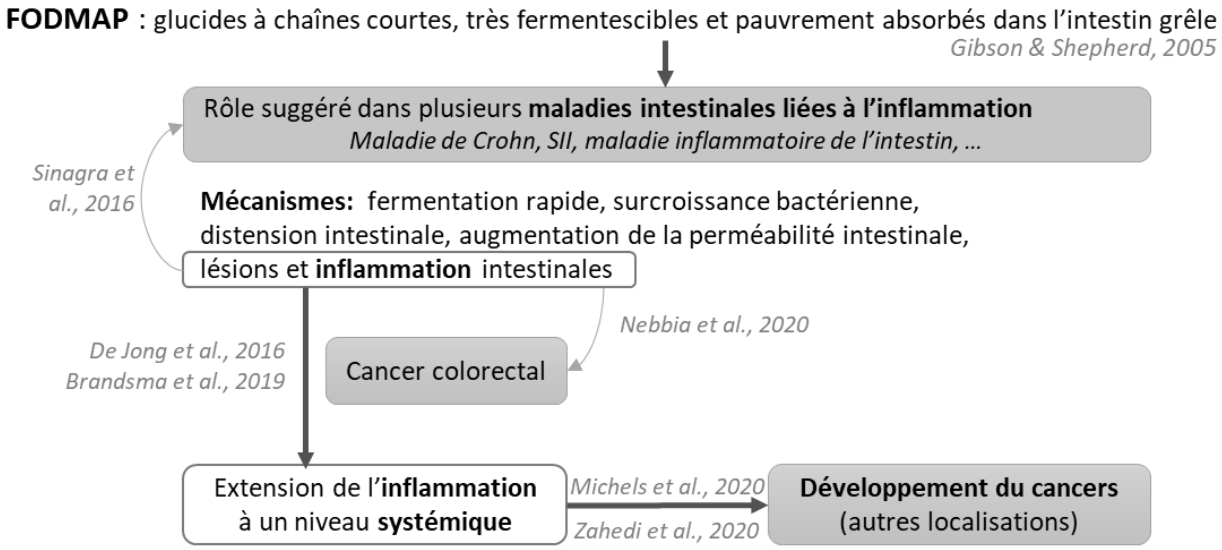
Dans ce contexte, il apparaît crucial de s'intéresser aux FODMAP, cette famille de sucres aux effets contrastés et de se pencher sur les rôles potentiellement différents de chaque type de FODMAP et distincts selon les effets santé considérés. Étant donné leur propriétés pro-inflammatoires et l'inflammation chronique représentant un facteur de risque de cancer, il serait notamment intéressant d'explorer les potentielles relations FODMAP-cancer.

3. Rôle potentiel des FODMAP dans la cancérogénèse

Aucune étude ne s'est auparavant directement penchée sur les relations entre apports en FODMAP et risque de cancer mais plusieurs ont investigué le risque de cancer en relation avec des expositions en rapport avec les FODMAP : *1)* la consommation de sucre, de boissons et d'aliments sucrés (vecteurs de FODMAP) ; *2)* l'inflammation, qui au niveau intestinal peut être favorisée par l'alimentation (à laquelle les FODMAP peuvent contribuer) ; et *3)* les désordres intestinaux, pour lesquels un régime riche en FODMAP peut jouer un rôle sur le développement, l'évolution et l'intensité des symptômes.

Plusieurs études ont investigué les associations entre syndrome du côlon irritable et cancer (180–183) et entre inflammation et risque de cancer (100,184), en particulier le cancer colorectal, mais aucune étude épidémiologique ne s'est directement penchée sur les relations entre apports en FODMAP et risque de cancer. Ces derniers étant principalement étudiés pour leurs rôles dans les maladies intestinales liées à l'inflammation (177). L'inflammation au niveau intestinal, (qui peut être favorisée par une alimentation inflammatoire auxquels les FODMAP peuvent contribuer) a été associée avec le risque de syndrome du côlon irritable et de maladie inflammatoire de l'intestin (185), ainsi qu'avec le risque de cancer colorectal (186). Cette inflammation localisée peut ensuite s'étendre à un niveau systémique (187,188) et potentiellement conduire au développement de cancers à différentes localisations (100,163), autres que côlon-rectum (186). La Figure 4 représente ici l'hypothèse d'une association entre l'apport en FODMAP et le développement de cancers.

Figure 4. Représentation de l'hypothèse d'une association entre les FODMAP et le risque de cancer



II. ALTERNATIVES AU SUCRE : LES EDULCORANTS

Étant donné les effets délétères des sucres aujourd'hui reconnus sur la santé (prise de poids, troubles cardiométaboliques, caries dentaires, etc.) de nombreux consommateurs et industriels se tournent aujourd'hui vers l'utilisation d'édulcorants. Ces additifs alimentaires sont désormais présents dans des milliers d'aliments et de boissons consommés au quotidien à travers le monde : sodas, yaourts, chewing-gums, plats préparés, etc. L'utilisation d'édulcorants permet aux industries agro-alimentaires de diminuer les teneurs en sucres ajoutés ainsi que l'apport énergétique de leurs produits afin de proposer des alternatives « allégées en sucres » ou « sans sucres » tout en maintenant le goût sucré tant apprécié des consommateurs. Ces derniers peuvent d'ailleurs également directement utiliser des édulcorants de table, pour sucrer une boisson chaude par exemple. Mais que sait-on réellement de leurs effets sur la santé ? Sont-ils une alternative sûre au sucre ? Les effets à long terme de ces additifs alimentaires sont encore méconnus. Leur sécurité fait l'objet de débats et les résultats concernant leur implication dans l'étiologie de plusieurs maladies n'est pas encore clairement établie. Leur carcinogénicité a notamment été suggérée par plusieurs études expérimentales mais les preuves épidémiologiques font défaut et les autorités sanitaires confirment leur innocuité en dessous d'une dose réglementée établie. Toutefois, aucune étude de cohorte n'a jusqu'à présent étudié les associations entre les apports en édulcorants artificiels (provenant de toutes les sources alimentaires) et le risque de cancer. Leur consommation pourrait également être associée au risque de maladies cardiovasculaires ou de diabète de type 2, comme le suggère certaines études épidémiologiques. Mais ces dernières se sont plutôt penchées sur les boissons édulcorées et n'ont donc pas tenu compte de toutes les sources alimentaires d'édulcorants. Par ailleurs, les lobbies industriels restent omniprésents et de nombreuses publications scientifiques sont financées ou soutenues par des firmes industrielles souhaitant valoriser l'image de ces additifs et rassurer les consommateurs.

A. Définitions

1. Édulcorants intenses et édulcorants de charge

Si le terme « édulcorant » au sens strict désigne tout produit apportant un goût sucré, il est généralement employé pour désigner les additifs alimentaires utilisés par l'industrie agroalimentaire en substitut du sucre.

On peut distinguer deux catégories d'édulcorants : les édulcorants de charge (ou de masse) et les édulcorants intenses. Au sein de la première catégorie on retrouve notamment les sucres-

alcools, aussi désignés sous le nom de polyols, tels que le sorbitol, le mannitol ou le maltitol. Nous les avons abordés dans le paragraphe sur les FODMAP, ils ont un pouvoir sucrant et un apport calorique faible (< 3 kcal/g). Ici nous nous intéresserons plutôt à la deuxième catégorie d'édulcorants : les édulcorants intenses, qui sont non ou très faiblement caloriques et qui ont un pouvoir sucrant élevé par rapport au saccharose (i.e., sucre de référence dont le pouvoir sucrant est de 1). Par la suite lorsque nous utiliserons le terme « édulcorant », sans précisions, il s'agira des édulcorants intenses.

2. Utilisation par les industriels et les consommateurs

Bien que les premiers édulcorants aient émergé dès la fin du 19ème siècle, avec la découverte de la saccharine en 1879 par des scientifiques américains, leur utilisation par les industries agroalimentaires a véritablement été initiée par les découvertes de l'aspartame et de l'acésulfame-potassium (abrévié acésulfame-K par la suite) dans les années 1960-1970. Aujourd'hui, ces additifs alimentaires représentent un marché de 7,2 milliards de dollars, avec une croissance annuelle de 5 % sa valeur frôlera les 10 milliards en 2028 (189). Des millions de citoyens les consomment au quotidien. Ils sont en effet présents dans plusieurs dizaines de milliers de produits alimentaires et utilisés par des milliers de marques à travers le monde (190).

3. Réglementation et surveillance de leur innocuité

Le JECFA (*Joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives*), comité mixte d'experts sur les additifs alimentaires, évalue la sécurité sanitaire des additifs alimentaires, entre autres des édulcorants, et définissent pour chacun une dose journalière admissible (DJA). Il s'agit de la dose en dessous de laquelle la consommation est considérée comme sûre, elle est établie sur la base des connaissances scientifiques disponibles. Au niveau de l'Union Européenne les édulcorants sont autorisés dans le cadre du règlement (CE) no 1333/2008 (191). Lorsqu'un produit alimentaire contient un ou plusieurs édulcorants, sa liste d'ingrédients doit en faire mention. Ils sont alors désignés par leur nom ou leur numéro européen d'identification d'additif commençant par E (par exemple, E951 pour l'aspartame). En plus du JECFA, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) évalue l'innocuité des additifs alimentaires. Des réévaluations peuvent également avoir lieu régulièrement, sur la demande de la Commission européenne. En 2013, par exemple, l'EFSA a conduit une nouvelle évaluation de l'aspartame. Les édulcorants intenses autorisés sur le marché européen sont au nombre de 11 : acésulfame-K (E950), aspartame (E951), cyclamate (E952), saccharine (E954), sucralose (E955), thaumatine (E957), néohespéridine dihydrochalcone (E959), glycosides de stéviol (E960),

néotame (E961), sels d'aspartame-acésulfame (E962) et advantame (E969). Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) est l'autorité sanitaire en charge de la régulation de l'utilisation et de la surveillance de la sécurité des édulcorants sur le marché américain. Six sont reconnus comme additifs alimentaires : l'acésulfame-K, l'aspartame, la saccharine, le sucralose, le néotame et l'advantame. Le Tableau 7 ci-contre présente les différents édulcorants (intenses et de charge) et leurs caractéristiques respectives (DJA, année d'évaluation par le JECFA et l'EFSA, pouvoir sucrant).

Tableau 7. Édulcorants et leurs caractéristiques (d'après les données du JECFA, de l'Anses et de la FDA)

	Nom de l'édulcorant (Année de découverte)	**No**	**Année évaluation JECFA**	**DJA JECFA** (mg/kg poids corporel /j)	**Année évaluation EFSA**	**DJA EFSA**	**DJA FDA**	**Pouvoir sucrant** [6]	**Énergie (Kcal/g)**
Édulcorants de charge	**Sorbitol** (1872)	E420	1982	Non spécifiée				0,6	2,6
	Mannitol (1964)	E421	1986	Non spécifiée				0,5	1,6
	Isomalt[7] (1960)	E953	1985	Non spécifiée				0,5	2,0
	Maltitol	E965	1993	Non spécifiée				0,9	2,1
	Lactitol (1920)	E966	1983	Non spécifiée				0,4	2,0
	Xylitol (1891)	E967	1983	Non spécifiée				1,0	2,4
	Erythritol (1874)	E968	1999	Non spécifiée				0,7	0,2
	Tagatose[8] *(1926)*		*2004*	*Non spécifiée*				*1*	1,5
Édulcorants intenses	**Acésulfame-K** (1967)	E950	1990	15	2000	9	15	100-200	
	Aspartame (1965)	E951	1981	40	2013	40	50	200	
	Cyclamate[9] (1937)	E952	1982	11	2000	7		30-40	
	Saccharine (1879)	E954	1993	5	1995	5	15	300-400	
	Sucralose (1976)	E955	1990	15	2000	15	5	500-600	
	Alitame[10] (1980)	E956	1996	1				2000	
	Thaumatine (1990)	E957	1985	Non spécifiée	1988	Non spécifiée		2000-3000	
	Néohespéridine DC (1960)	E959			1988	5		400-600	
	Glycosides de stéviol	E960[11]	2008	4	2010	4	4	250-450	
	Néotame (1992)	E961	2003	2	2007	2	0,3	7000-13000	
	Sels d'aspartame-acésulfame (1995)	E962	1990	15[12]	2000	20		350	
	Advantame (2008)	E969	2013	5	2013	5	32,8	20000-37000	

[6] Par rapport au pouvoir sucrant du saccharose = 1, données de l'Anses (192)
[7] Non autorisé dans l'Union Européenne
[8] Il n'est pas considéré comme un additif alimentaire par l'EFSA, il n'a donc pas de numéro européen d'identification, ni de DJA, il est autorisé en tant qu'ingrédient
[9] Non autorisé aux Etats-Unis
[10] Non autorisé dans l'Union Européenne
[11] Le glycoside de stéviol « produit par voie enzymatique » (E960c) se distingue de celui « issu de la feuille stévia » (E960a)
[12] Calculé sur la base des DJA de l'aspartame et de l'acésulfame-K

B. Edulcorants et santé

Depuis leur apparition sur le marché des additifs alimentaires les édulcorants ont fait l'objet de débats et de controverses liés à leur sécurité sanitaire et leur innocuité. Une réévaluation des édulcorants par l'Autorité européenne de sécurité des aliments est d'ailleurs en cours. Certaines données expérimentales suggèrent des risques potentiels (carcinogénicité ou perturbation du microbiote notamment). Chez l'Homme, des essais contrôlés randomisés ont été conduits et ont, entre autres, évalué leurs effets à court terme sur le métabolisme ou la perte et la prise de poids, mais les résultats obtenus sont plutôt contrastés. Des études épidémiologiques ont également été conduites, surtout de type cas-témoins, mais aussi quelques études prospectives, sur des effets santé à plus long terme tels que le cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 ou la mortalité. Mais les expositions sont quasiment uniquement focalisées sur les boissons édulcorées et non sur les édulcorants provenant de toutes les sources (ni sur les types d'édulcorants spécifiques) car les données d'exposition n'étaient pas disponibles dans les études épidémiologiques jusqu'ici. Les résultats de ces études épidémiologiques sont également mitigés, néanmoins plusieurs suggèrent des associations entre la consommation de boissons édulcorées et le risque de cancer ou de maladies cardiovasculaires (193).

Une revue de la littérature publiée en 2017 concluait qu'il n'y avait pas encore suffisamment de preuves pour établir un effet (bénéfique ou délétère) des édulcorants artificiels sur la santé chez des sujets sains, notamment concernant la prise de poids, l'obésité, l'apport énergétique, les caries dentaires, le risque de cancer, de diabète, de maladies rénales ou cardiovasculaires (194). De même, selon l'Anses aucun bénéfice santé des édulcorants n'a été établi officiellement (192). Plus récemment, en avril 2022, l'Organisation Mondiale de la Santé a publié une revue systématique et méta-analyse des différentes relations édulcorants-santé basée sur des essais contrôlés randomisés, des études cas-témoins et des cohortes, et concluant à des effets contrastés selon les types d'études et les associations édulcorants-santé considérées (195). Alors que les essais contrôlés randomisés suggèrent que les édulcorants artificiels (des boissons, édulcorants de table ou aliments) sont associés à de moindres apports en énergie et en sucre ainsi qu'à une diminution du poids corporel et de l'IMC, les études cas-témoins et les cohortes, basées majoritairement sur les boissons contenant des édulcorants ou sur les édulcorants de table, identifient plutôt une augmentation de l'indice de masse corporelle et de l'incidence d'obésité. Par ailleurs, l'Organisation Mondiale de la Santé suggère des associations positives avec le risque de mortalité (toutes causes et liées aux maladies cardiovasculaires), de maladies cardiovasculaires, événements cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux, et diabète de

type 2 (195). Mais les niveaux de preuves restent faibles, et concernant le risque de cancer, seule une association positive est suggérée avec le risque de cancer de la vessie (niveau de certitude très faible) (195). Des études supplémentaires sont donc nécessaires, la communauté scientifique appelle à la mise en place d'études sur l'Homme avec un temps de suivi plus long, tenant compte des différents types d'édulcorants artificiels et investiguant le rôle de ces additifs sur divers aspects : statut pondéral, métabolisme du glucose, microbiote intestinal, pathologies chroniques à long terme, etc. ainsi que leurs mécanismes sous-jacents (196). Par ailleurs, des études dans différents pays doivent être menées, pas uniquement aux États-Unis, comme beaucoup d'études conduites jusque-là sur les boissons sucrées et édulcorées. L'exposition aux édulcorants doit également être évaluée de façon plus précise dans les futures études épidémiologiques, afin de tenir compte de toutes les sources alimentaires de ces additifs, c'est-à-dire, ne plus uniquement considérer les boissons édulcorées et également être en mesure de distinguer les différentes molécules d'édulcorants.

Plusieurs essais contrôlés randomisés ont testé l'effet des édulcorants artificiels sur des paramètres de santé tels que le poids corporel, l'IMC, le contrôle de la glycémie et le comportement alimentaire (197). Bien que cela reste peu clair, des associations inverses entre la consommation d'édulcorants artificiels et la prise de poids ont été suggérées (195–202).

1. Contrôle du statut pondéral ?

L'utilisation d'édulcorants artificiels, par l'agro-industrie et par les consommateurs, à la place de sucres ajoutés, est notamment liée à un enjeu de santé publique majeur : la gestion du statut pondéral de la population et de la prévalence de surpoids et d'obésité, concernant, respectivement, 39 et 13 % des adultes dans le monde d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (203). Dans ce contexte les édulcorants pourraient être considérés comme une alternative intéressante permettant de limiter les apports énergétiques. L'Académie de nutrition et de diététique propose d'ailleurs leur utilisation dans le cadre d'une stratégie de contrôle du poids et de la glycémie (204). Le rôle de ces additifs alimentaires sur le statut pondéral des consommateurs, ainsi que sur leur appétit et leurs apports énergétiques est donc considéré comme l'une des principales questions de recherche à aborder (205). La plupart des revues systématiques témoignent de l'absence de résultats significatifs issus des essais contrôlés randomisés, alors que les études de cohortes suggèrent des associations directes entre la consommation d'édulcorants et le poids (196–198,200,206–211).

En effet, dès la fin des années 1980 des chercheurs américains s'intéressent aux relations entre les édulcorants artificiels et l'évolution du poids. Stellman et al. rapportent que, parmi les 78 694 femmes inclues dans leurs analyses, les utilisatrices d'édulcorants étaient plus susceptibles de prendre du poids que les non-consommatrices, et ce indépendamment de leur statut pondéral à l'inclusion et de leur régime alimentaire (212,213). Deux études plus récentes suggèrent également des associations directes entre les édulcorants et des mesures liées au statut pondéral. Une cohorte américaine transversale (*The Baltimore Longitudinal Study of Aging*) rassemblant près de 1500 adultes suivis sur 10 ans rapporte que les consommateurs d'édulcorants avaient un IMC et un tour de taille plus élevés que les non-consommateurs, ils avaient également une plus forte prévalence et incidence d'obésité abdominale (214). De même, une autre étude américaine de 749 participants de plus de 65 ans (*The San Antonio Longitudinal Study of Aging*) rapporte une augmentation du tour de taille trois fois plus importante chez les consommateurs de boissons édulcorées, et ce avec une relation dose-réponse linéaire (215).

Le rapport de l'OMS récemment publié confirme ces résultats issus d'études observationnelles suggérant des associations directes entre l'exposition aux édulcorants et l'incidence d'obésité (HR = 1,76 [1,25-2,49]) et l'augmentation de l'IMC (de 0,14 kg/m² [0,03 à 0,25]), mais les niveaux de preuve sont faibles voire très faibles (195). À l'inverse, sur la base des essais contrôlés randomisés, l'utilisation d'édulcorants semble être associée une perte de poids (diminution de 0,71 kg [-1,13 à -0,28]). En outre, un effet bénéfique modeste à court terme des édulcorants (comparés au saccharose) est suggéré sur l'IMC (diminution de 0,14 kg/m² [-0.30 à 0.02]), toutefois l'association est non significative et le niveau de certitude est considéré comme faible par l'autorité sanitaire internationale (195).

D'après la méta-analyse de Toews et al., chez les enfants, les données issues d'essais contrôlés randomisés suggèrent que la prise de poids serait similaire pour la consommation d'édulcorants (aspartame, acésulfame-K et sucralose) ou de sucre (saccharose) (197). Néanmoins, deux autres études rapportent une moindre augmentation de l'IMC chez les enfants recevant des édulcorants comparés à ceux recevant du saccharose et une étude observe également une prise de poids moindre (aspartame versus placebo) chez les enfants en surpoids ou obèse dans le cadre d'un programme de perte de poids (197). Dans une autre revue systématique et méta-analyses d'essais contrôlés randomisés et d'études de cohortes prospectives, Azad et al. observent en général des résultats non-significatifs issus des essais contrôlés randomisés concernant l'IMC et le poids (198), ne soutenant pas les effets bénéfiques prêtés à ces additifs alimentaires sur la gestion et le contrôle du statut pondéral. En outre, les résultats issus des études

observationnelles suggèrent des associations entre la consommation d'édulcorants et l'augmentation de l'IMC, mais aussi le poids corporel, le tour de taille, l'incidence d'obésité, d'hypertension, de syndrome métabolique, de diabète de type 2 et d'événements cardiovasculaires (198). Plusieurs revues systématiques estiment également que sur la base des études cliniques conduites jusqu'à présent il n'est pas possible de conclure à des associations bénéfiques ou délétères de la consommation d'édulcorants sur le contrôle du poids, la plupart des études étant de trop courte durée pour observer des effets à long terme (197,198,210,211,216).

2. Gestion du diabète : contrôle de la glycémie et des réponses insuliniques ?

L'utilisation des édulcorants est également parfois conseillée pour des sujets diabétiques dans le cadre de la gestion de la glycémie et de l'insuline. Plusieurs organismes nord-américains, suggèrent notamment de remplacer la consommation d'aliments et de boissons sucrées par des alternatives édulcorées (204,217–219). Les relations entre la consommation d'édulcorants et le contrôle des niveaux de sucre dans le sang ou d'autres paramètres associés au diabète de type 2 a donc fait l'objet de multiples études, revues systématiques et méta-analyses. Néanmoins les résultats restent contrastés. Les auteurs d'une revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés concluent que la consommation d'édulcorants artificiels n'est pas associée à une augmentation du taux de glucose dans le sang (220). Toews et al. identifient, sur la base de deux essais contrôlés randomisés une diminution de la glycémie à jeun chez les adultes consommant des édulcorants mais n'observent aucun effet sur l'insuline (197). Une autre revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés estime en revanche que l'aspartame n'est ni délétère ni bénéfique pour le contrôle de la glycémie ou la réponse insulinique versus placebo ou sucralose (216). Azad et al. n'observent pas non plus d'effet sur la résistance à l'insuline sur la base des essais contrôlés randomisés inclus dans leur méta-analyse (198). En revanche, basée sur les études prospectives, leur méta-analyse suggère que la consommation d'édulcorants serait associée à un risque accru de diabète de type 2 (198), tout comme deux autres méta-analyses d'études observationnelles qui ont elles aussi identifié des associations positives entre l'apport en édulcorants et le risque de diabète de type 2 (221,222). De même, l'OMS observe des associations positives entre l'exposition aux édulcorants (par les boissons ou les édulcorants de table) et l'incidence de diabète de type 2 ainsi qu'une glycémie à jeun élevée (195). Néanmoins, selon l'autorité sanitaire internationale les niveaux de preuve restent faibles. Dans l'ensemble, sur la base des études actuelles il ne semble pas encore possible

de déterminer si les édulcorants ont un impact sur le contrôle de la glycémie, davantage d'études apparaissent donc nécessaires (223).

3. Risque de cancer

a) *Études portant sur les associations entre l'exposition aux édulcorants et l'incidence de cancer*

Concernant le risque de cancer, les agences sanitaires, et notamment l'Anses, estiment que des études supplémentaires, en particulier chez l'Homme sont nécessaires (192). L'Organisation Mondiale de la Santé évalue, en effet, que les niveaux de preuves sont très faibles concernant les relations édulcorants-cancer (195). À la lumière des résultats obtenus sur des modèles animaux (224,225), des études *in vitro* (226,227) et, dans une moindre mesure, des données humaines (28,228), plusieurs experts ont appelé les autorités de santé publique à réévaluer le rôle de l'aspartame dans le développement du cancer (224,229). Les études *in vivo* soulèvent également la question du rôle des édulcorants autres que l'aspartame sur le développement des cancers (225,230).

Jusqu'à présent, aucune étude de cohorte n'avait étudié les associations entre les apports en édulcorants (de toutes les sources alimentaires, et distinguant les différentes molécules d'édulcorants) avec le risque de cancer. Les données obtenues sur l'Homme se sont principalement concentrées sur les apports en édulcorants par l'un de ses principaux vecteurs alimentaires : celui des boissons édulcorées (en considérant les « millilitres par jour » ou « portions par jour » de boissons édulcorées consommées comme un proxy de l'exposition aux édulcorants). Une évaluation plus précise de l'exposition à cette famille d'additifs alimentaires est absolument nécessaire, en tenant compte de tous les produits ultra-transformés pouvant en contenir (comme les yaourts édulcorés, les produits et repas allégés en sucres, les édulcorants de table, etc.). En outre, étant donné que la plupart des études épidémiologiques précédentes n'ont pas recueilli les marques et les noms des produits, les données concernant les molécules d'édulcorants consommés (comme l'aspartame, l'acésulfame-K ou le sucralose) sont insuffisantes.

Bien que, à notre connaissance, il n'y ait pas d'études de cohorte ayant directement investigué les associations entre les apports quantitatifs en édulcorants et le risque de cancer, certaines ont utilisé des proxys. Entre autres, l'exposition à l'aspartame par la consommation de boissons édulcorées dans la cohorte américaine de la *NIH-AARP Diet and Health Study* n'a pas révélée d'associations avec les cancers hématopoïétiques et cérébraux (228). D'autres études se sont

penchées sur l'utilisation d'édulcorants de table par les participants. Les résultats sont cependant contrastés, McCullough et al. ne retrouvent aucune association avec le lymphome non-Hodgkinien dans la cohorte *Cancer Prevention Study II* (48). À l'inverse, l'étude de Schernhammer et al., dont les modèles d'analyse étaient additionnellement ajustés pour des facteurs de confusion liés à l'alimentation, suggère des risques accrus de lymphome non-Hodgkinien et de myélome multiple chez les hommes adultes inclus dans la cohorte de la *Health Professionals Follow-Up Study* (28). D'autres études se sont intéressées aux apports en boissons édulcorées, dans la *Melbourne Collaborative Cohort Study* une association avec les cancers non liés à l'obésité a été suggérée (51), mais pas avec les cancers liés à l'obésité (35). De même, les résultats issus de la cohorte NutriNet-Santé, n'ont pas révélés d'associations directes entre la consommation de boissons édulcorées et le risque de cancer (21), ce qui laisse penser que cette mesure pourrait ne pas être adéquate pour mesurer précisément l'exposition globale aux édulcorants artificiels. Une revue systématique et méta-analyse publiée en 2021 sur les boissons sucrées/édulcorées et le cancer a signalé le manque d'études concernant les boissons édulcorées, à part pour le cancer du pancréas pour lequel une association positive est suggérée, bien qu'elle soit non significative (59). Par ailleurs, plusieurs études cas-témoins ont analysé les associations entre les édulcorants et les boissons édulcorées et différentes localisations de cancer et ont fait l'objet de méta-analyses (231–233). Bien que ces études apportent des preuves intéressantes, les biais de causalité inverse, potentiellement forts avec ce type de modèle, limitent leur interprétabilité. L'OMS, qui suggère une association positive entre l'exposition aux édulcorants (principalement la saccharine) et le risque de cancer de la vessie, sur la base de 26 études cas-témoins, conclut toutefois que le niveau de certitude est jugé très faible (195). Il semblerait donc plus approprié de s'appuyer sur des études prospectives en population générale lorsque celles-ci sont disponibles.

Plusieurs études épidémiologiques sur des cohortes à grande échelle se sont intéressées aux associations entre la consommation de boissons édulcorées et le risque de cancer, leurs résultats sont récapitulés dans le Tableau 8, présenté ci-contre.

Tableau 8. Relations et sens des associations entre les boissons édulcorées et le risque de cancer, par localisations de cancer

	Boissons édulcorées
Tous cancers	Chazelas 2019 Ø
Cancers liés à l'obésité	Hodge 2018 Ø
Cancers non liés à l'obésité	Bassett 2019 ↗
Sein	Hodge 2018 Ø Chazelas 2019 Ø
Prostate	Hodge 2018 Ø Miles 2018 ↗ Chazelas 2019 Ø
Pancréas	Schernhammer 2005 Ø Inoue-Choi 2013 Ø Navarrete-Muñoz 2016 ↗ (*femmes, faible activité physique*) Bao 2008 Ø
Endomètre	Hodge 2018 Ø
Ovaires	Hodge 2018 Ø
Estomac	Hodge 2018 Ø
Colorectal	Chazelas 2019 Ø
Lymphome non Hodgkinien	Schernhammer 2012 ↗ (*hommes*)* McCullough 2014 Ø
Leucémie	Schernhammer 2012 ↗
Myélomes multiples	Schernhammer 2012 ↗ (*hommes*)
Carcinome hépatocellulaire	Stepien 2016 ↗
Rein	Hodge 2018 Ø

↗ Augmentation du risque
↘ Diminution du risque
Ø Absence d'association significative
* Pour l'aspartame, mais pas pour les boissons édulcorées

b) *Mécanismes potentiels*

Étant donné que l'obésité est reconnue comme facteur de risque de différents cancers (97) et que, bien que cela reste à clarifier, comme nous venons de le voir des associations entre la consommation d'édulcorants artificiels et la prise de poids sont suggérées (195–202), les potentielles relations édulcorants-cancer pourraient en partie être dues à des perturbations métaboliques liées au surpoids. D'autres mécanismes restent néanmoins envisageables. La cancérogénicité des édulcorants artificiels a longtemps été suspectée sur la base de résultats expérimentaux *in vitro* et *in vivo*. Bien que les résultats des études animales restent controversés (234–236), certains résultats obtenus sur des modèles de rongeurs ont suggéré que l'aspartame serait associé à des risques plus élevés de différents cancers (lymphomes, leucémies et carcinomes hépatocellulaires et alvéolaires/bronchiolaires) (224) à des niveaux de dose comparables à ceux auxquels les humains peuvent être exposés. Ces résultats ont fait l'objet de controverses (237), néanmoins, des données supplémentaires ont récemment été publiées afin

d'étayer les conclusions initiales de l'Institut Ramazzini concernant l'identification des tumeurs (238). La toxicité de l'aspartame a également été étudiée dans plusieurs études *in vitro* (226,227), dont les résultats ont également suggéré sa cancérogénicité (226), potentiellement par des mécanismes liés à l'inflammation, l'angiogenèse, la promotion des dommages à l'ADN et l'inhibition de l'apoptose (227). Plus récemment, il a été démontré que le sucralose pourrait lui aussi être associé avec l'augmentation du risque de tumeurs malignes et de néoplasie hématopoïétique chez la souris (230). En outre, une étude *in vivo* a montré que l'acésulfame-K et la saccharine provoquaient encore plus de dommages à l'ADN que l'aspartame (225). Enfin, Suez et al. ont révélé des résultats impliquant les édulcorants artificiels non caloriques (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 l'Homme) (239), qui pourrait à son tour être impliquée dans le développement de certains cancers (240).

4. Risque de maladies cardiovasculaires

a) *Données épidémiologiques et essais contrôlés randomisés*

Les édulcorants artificiels pourraient également être associés au risque de maladies cardiovasculaires, principale cause de décès dans le monde (241). Plusieurs études expérimentales *in vivo* / *in vitro*, études d'observation et essais contrôlés randomisés sur l'Homme ont étudié les marqueurs précoces de la santé cardiovasculaire en association avec l'exposition aux édulcorants artificiels ou aux boissons édulcorées, par exemple, le statut pondéral (196,201,202,242), l'hypertension (243), l'inflammation (244), le dysfonctionnement vasculaire (245,246) ou la perturbation du microbiote intestinal (239,247–249). La plupart de ces études suggèrent des effets indésirables (201,202,239,243–249), et quelques-unes observent des propriétés neutres ou bénéfiques (196,242). Bien que contrastée, cette littérature soutient une implication potentielle des édulcorants artificiels sur les maladies cardiovasculaires, avec des mécanismes plausibles (207). L'Organisation Mondiale de la Santé observe d'ailleurs des associations entre l'exposition aux édulcorants et certains marqueurs intermédiaires de maladies cardiovasculaires (195), notamment une modeste augmentation du ratio cholestérol total / cholestérol HDL : différence moyenne = 0,09 [0,02-0,16] (4 essais contrôlés randomisés, niveau de certitude modéré), et un risque accru d'hypertension : HR = 1,13 [1,09-1,17] (méta-analyse de 6 cohortes prospectives, niveau de certitude faible). En outre, l'autorité sanitaire internationale identifie une augmentation de la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires, ainsi que de l'incidence d'événements cardiovasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux

(8 études de cohortes, toutes basées sur les apports en boissons contenant des édulcorants). Les études prospectives restent cependant peu nombreuses et le niveau de preuve concernant ces associations est jugé faible par l'Organisation Mondiale de la Santé (195).

En outre, à notre connaissance, et d'après l'OMS (195), aucun essai contrôlé randomisé ne semble avoir directement évalué l'impact de l'exposition aux édulcorants artificiels sur le risque de maladies cardiovasculaires. Il n'est en effet pas possible, pour des raisons éthiques évidentes de conduire de telles études sur des effets délétères suspectés. De même, aucune étude prospective observationnelle n'a étudié directement les apports en édulcorants artificiels (en mg/j), toutefois, plusieurs d'entre elles ont utilisé la consommation de boissons édulcorées (en ml/j ou en portions/j) comme proxy pour explorer ces associations, avec des résultats contradictoires (193,197,198,250–257). Les revues systématiques et les méta-analyses les plus récentes (195,258,259) suggèrent plutôt des associations directes entre les boissons édulcorées et le risque de maladies cardiovasculaires. L'une de ces études, réalisée dans la cohorte NutriNet-Santé (193), suggère que, au-delà des boissons sucrées, les boissons édulcorées seraient également associées à un risque accru de maladies cardiovasculaires. En accord avec ces résultats, plusieurs cohortes retrouvent des associations directes, dans la *Women's Health Initiative* notamment, les plus forts consommateurs de boissons édulcorées présentaient des risques accrus d'accidents vasculaires cérébraux et d'incidents cardiovasculaires (251,253). Des résultats similaires à ceux identifiés dans la *Nurses' Health Study* et la *Health Professional Follow-up Study* (250,254), ainsi que chez les participants de la *Framingham Offspring cohort* (255) et ceux de la *Northern Manhattan Study* (252). Les méta-analyses concluent également à des risques accrus de maladies cardiovasculaires en général, d'accidents vasculaires cérébraux, de maladies coronariennes, et de mortalité liée aux maladies cardiovasculaires (258–261). Néanmoins, ces études étaient principalement basées sur des cohortes de participants américains (258) et ces associations n'ont pas été investiguées de façon aussi approfondie dans des populations européennes.

Concernant les essais contrôlés randomisés, comme le mentionnent Toews et al. et Zhang et al. dans leurs revues systématiques respectives, aucun n'a étudié les effets à long terme des édulcorants artificiels sur le risque de maladies cardiovasculaires (197,260). Comme pour les études observationnelles, certains ont toutefois utilisé l'apport en boissons édulcorées comme proxy de l'exposition à ces additifs (262). Ainsi plusieurs essais contrôlés randomisés en ont étudié les effets sur des marqueurs précoces de la santé cardiovasculaire, tels que nous les avons détaillés plus haut : variations de poids, hypertension, glycémie (263), etc. La plupart de ces

essais ont été menés auprès de participants présentant des conditions particulières (par exemple, des sujets en surpoids ou souffrant d'une hypertension prévalente) et ont été de courte durée (suivi d'environ 6 mois), avec un niveau de preuve allant de très faible à modéré comme en témoignent les auteurs des méta-analyses (195,197,198). Seule une association significative a été retrouvée par la méta-analyse de l'OMS concernant l'augmentation du ratio cholestérol totaux / cholestérol-HDL (195). Malgré l'absence de résultats probants, ces essais contrôlés randomisés apportent des pistes de plausibilité mécanistiques concernant un possible rôle de l'exposition aux édulcorants dans l'étiologie des maladies cardiovasculaires.

b) *Plausibilité mécanistique d'associations entre édulcorants et santé cardiovasculaire*

Les potentielles associations entre l'exposition aux édulcorants artificiels et les maladies cardiovasculaires pourraient en partie être dues à la prise de poids. En effet, comme nous l'avons vu, certaines cohortes prospectives signalent des associations entre la consommation de boissons édulcorées et un risque accru d'obésité ou de prise de poids (198–200). Les édulcorants ont également été associés à l'obésité dans la *National Health and Nutrition Examination Survey* (264) et à l'obésité abdominale dans la *Baltimore Longitudinal Study of Aging* (214). Une étude transversale a également révélé que les consommateurs de boissons édulcorées avaient un tour de taille plus important (265). Dans l'étude PREDIMED (essai multicentrique randomisé), une association positive a été observée entre les boissons édulcorées et l'obésité abdominale (266). À l'inverse, plusieurs essais contrôlés randomisés ne retrouvent aucun effet sur le statut pondéral, notamment concernant le remplacement des boissons sucrées par des versions édulcorées (267). D'autres suggèrent même une diminution du poids, de l'IMC, de la masse grasse et du tour de taille (200,268). D'autres mécanismes sous-jacents pourraient donc être en cause (269,270). Les méta-analyses suggèrent des associations entre les boissons édulcorées et le syndrome métabolique (260,261), un facteur de risque cardiométabolique défini par la présence de différentes conditions : dyslipidémie, obésité abdominale, hyperglycémie, résistance à l'insuline et hypertension (271). En effet, les boissons édulcorées ont été associées à un risque accru de syndrome métabolique dans une cohorte (272), une étude transversale (265) et un essai randomisé multicentrique (266). Plus précisément, des associations ont été observées avec une augmentation de l'hypertension (243,273,274), du diabète de type 2 (264,275,276) et de l'hypertriglycéridémie (266). Une autre voie potentielle pourrait impliquer l'interaction des édulcorants artificiels avec les récepteurs intestinaux du goût sucré (269) qui jouent un rôle dans la sécrétion d'insuline et l'absorption du glucose. Des études expérimentales sur des

rongeurs suggèrent que l'homéostasie du glucose et de l'énergie pourrait être modifiée par les édulcorants artificiels (201,277). En effet, l'ingestion de sucre par des animaux habitués aux édulcorants artificiels pourrait conduire à de faibles niveaux de glucagon like peptide-1 (qui stimule normalement la sécrétion d'insuline) et induire une hyperglycémie (277), ce qui pourrait potentiellement être également observé chez l'Homme (269). De plus, l'altération du microbiote intestinal par certains édulcorants artificiels pourrait augmenter l'intolérance au glucose (247) mais les résultats restent là encore contrastés (249). Le dysfonctionnement vasculaire, qui contribue à l'apparition et au développement des maladies cardiovasculaires, suite à l'ingestion d'édulcorants artificiels, a été observé dans des études expérimentales (sur des rongeurs) (245) et *in vitro* (modèle cellulaire humain) (246) et pourrait également jouer un rôle sur le risque de maladies cardiovasculaires. Enfin, Basson et al. suggèrent que la consommation d'édulcorants artificiels pourrait être associée à une inflammation accrue (244), autre facteur de risque de maladies cardiovasculaires (271).

OBJECTIFS DU TRAVAIL DE THESE

Dans un tel contexte – régime occidentaux caractérisés par d'importantes consommation de produits riches en sucres et utilisation massive par les industriels d'édulcorants artificiels dont les effets à long terme sont encore méconnus – il apparaît nécessaire d'évaluer les associations entre les apports en sucres (et les expositions associées) et la santé, notamment le risque de cancer et de maladies cardiovasculaires, enjeux de santé publique majeurs représentant les deux principales causes de décès dans le monde. Compte tenu des implications en termes de politique de santé publique et de prévention primaire, il est important d'apporter des données épidémiologiques nouvelles, afin d'établir un niveau de preuves plus solide.

Les objectifs de cette thèse (illustrés en Figure 5) sont donc d'étudier :

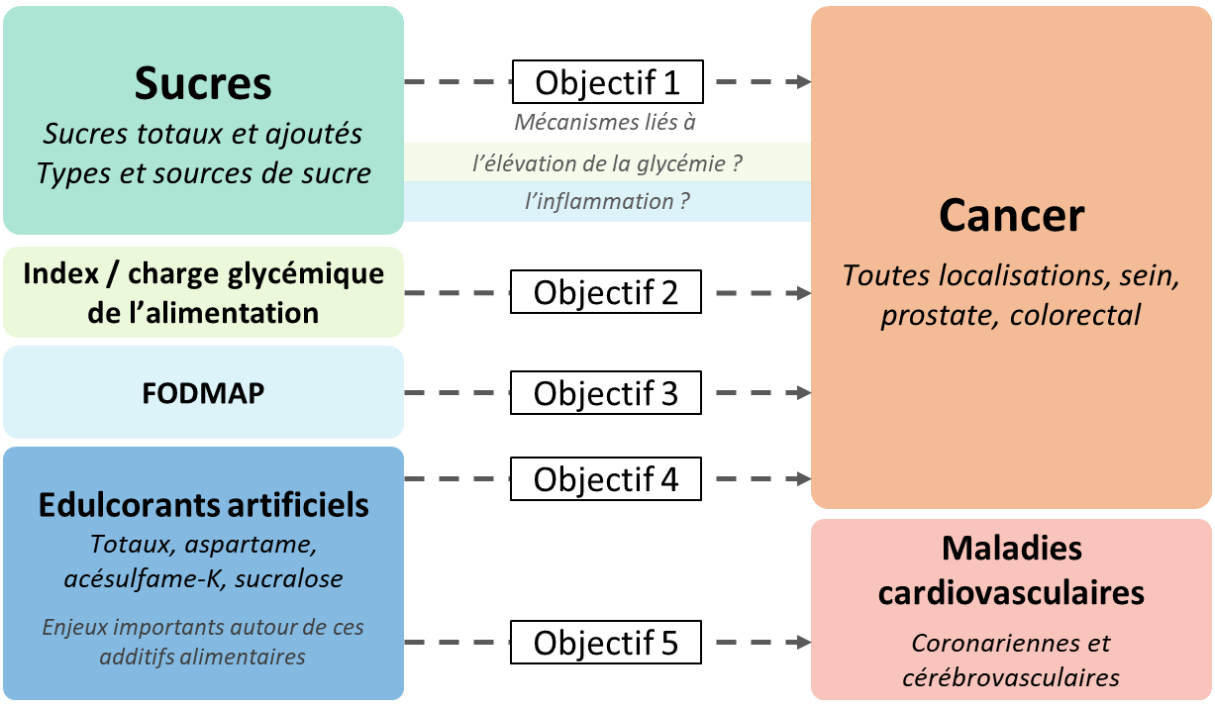
- **Les relations entre les apports en sucres (naturellement présents et ajoutés), en en distinguant les types et les sources, et le risque de cancer (toutes localisations confondues et par type de cancer les plus courants : sein, prostate, colorectal et le groupe de cancers liés à l'obésité) (*Objectif 1)* ;**
- **Les associations entre l'index et la charge glycémique des régimes alimentaires et le risque de cancer (*Objectif 2)* ;**
- **Les associations entre les apports en FODMAP (totaux et par type) et le risque de cancer (*Objectif 3)* ;**
- **L'exposition aux édulcorant (seuls ou combinés) et le risque de cancer et (*Objectif 4)* ;**
- **Etant donné les enjeux actuels de réévaluation de ces additifs par l'EFSA et les considérations de l'OMS, étendre l'étude des édulcorants artificiels à leurs associations avec le risque de maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires et coronariennes (*Objectif 5)*.**

Ces études se basent sur plus de 100 000 adultes français participant à la cohorte NutriNet-Santé. Afin d'obtenir des données les plus précises possibles il est impératif de déterminer les sucres naturellement présents dans les aliments et les sucres ajoutés, ainsi l'un des objectifs est d'étudier de façon distinctes les sucres selon leur source (produits laitiers, fruits, produits sucrés, boissons sucrées, etc.) et leur type (saccharose, glucose, fructose, lactose, etc.). De plus, étant donné qu'un régime riche en sucre peut être associé à une glycémie élevée, potentiellement impliquée dans les associations sucre-cancer, il est important de s'intéresser à l'index et à la charge glycémique moyenne de l'alimentation, ainsi qu'aux contributions des

aliments à l'apport en énergie et en glucides selon leur index glycémique. Par ailleurs, sachant que l'inflammation et le microbiote intestinal sont potentiellement impliqués dans le développement de certains cancers et étant donné les propriétés pro-inflammatoires des FODMAP (i.e., regroupement de différents sucres incluant des monosaccharides, disaccharides, oligosaccharides et polyols) et leur rôle suggéré sur le microbiote intestinal, il est apparu également stratégique d'étudier les relations avec le risque de cancer.

En outre, étant donné l'utilisation massive d'édulcorants artificiels par les industries afin d'améliorer le profil nutritionnel de leurs aliments/boissons ultra-transformés il est crucial d'apporter de nouvelles données concernant l'exposition à ces alternatives au sucre sur la santé à long terme (i.e., risque de cancer et risque de maladies cardiovasculaires). De plus, étant donné que les boissons édulcorées ont été la principale source d'édulcorants considérée comme proxy dans les études prospectives jusqu'à présent il apparaît crucial de considérer l'ensemble des expositions à ces additifs alimentaires dans les études étiologiques.

Figure 5. Représentation des différents objectifs des travaux de thèse



MATERIELS ET METHODES

I. POPULATION D'ETUDE : LA COHORTE NUTRINET-SANTE

Les travaux réalisés au cours de cette thèse sont basés sur la cohorte NutriNet-Santé (278).

A. Présentation de la cohorte

1. Lancement de la cohorte

Cette cohorte a été lancée en ligne, sur Internet, en mai 2009 en France et en juin 2013 en Belgique. Il s'agit de la première « web-cohorte », ou « e-cohorte », dans le monde sur les relations Nutrition-Santé avec un si large effectif. Actuellement plus de 173 000 personnes y sont inscrites et le recrutement est toujours en cours.

L'étude NutriNet-Santé a été mise en place par l'Équipe de Recherche en Épidémiologie Nutritionnelle (EREN) (Université Sorbonne Paris Nord, Inserm U1153, Inrae U1125, Cnam), sous la direction initiale du Professeur Serge Hercberg. L'investigatrice principale de l'étude est depuis 2019 la Docteure Mathilde Touvier, également directrice de l'EREN. Les chercheurs et ingénieurs coordinateurs opérationnels du comité de direction de l'EREN constituent le comité de pilotage de l'étude : Dr Mathilde Touvier (PI), Prs Serge Hercberg et Chantal Julia, Drs Pilar Galan, Emmanuelle Kesse-Guyot, Léopold Fezeu, Sandrine Péneau, Valentina Andreeva, Benjamin Alès, Julia Baudry, Mélanie Deschasaux, Alice Bellicha, Nathalie Druesne-Pecollo et M. Younes Esseddik.

2. Principaux objectifs

Le principal objectif de la cohorte NutriNet-Santé est d'étudier les relations entre l'alimentation et la santé. Elle se penche notamment sur les apports alimentaires (nutriments, groupes d'aliments, régimes alimentaires, statut nutritionnel, composés non-nutritionnels véhiculés par l'alimentation), l'activité physique, et leurs associations avec l'état de santé et l'incidence de pathologies (par exemple, les maladies cardiovasculaires, le diabète, les cancers, le surpoids et l'obésité, la dépression ou les troubles digestifs). La cohorte s'intéresse également aux déterminants des comportements alimentaires, de l'état de santé et du statut nutritionnel, en tenant compte d'aspects d'ordre sociodémographiques, environnementaux, culturels, économiques, psychologiques, sensoriels, biologiques ou encore génétiques. Les objectifs principaux de la cohorte ont été établis dans son protocole publié en amont de son lancement (https://info.etude-nutrinet-

sante.fr/upload/siteinfo/files/ck/files/protocole_general_en_francais_NutriNet_septembre_2013_EM.pdf).

Un sous-échantillon de la cohorte a également fait l'objet d'une collecte de données biologiques (consultation médicale et collecte de sang et d'urines) permettant de constituer une « Biobanque » et d'investiguer les relations nutrition-santé en relation avec des marqueurs clinico-biologiques identifiés.

Par ailleurs, les nombreuses informations collectées dans le cadre de NutriNet-Santé représentent une base de données permettant de suivre et de surveiller le statut nutritionnel, les apports alimentaires et l'état de santé de la population ainsi que d'évaluer et de mesurer l'impact des politiques de santé publique et leur efficacité, telle que la connaissance des recommandations nutritionnelles, leur perception et leur adhésion par les citoyens consommateurs.

3. Réglementation, éthique et confidentialité des données

L'étude NutriNet-Santé est conduite dans le respect de la Déclaration d'Helsinki des « Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains » et est enregistrée sous l'identifiant NCT03335644 sur le site ClinicalTrials.gov, qui répertorie, dans sa base de données internationale, les études menées sur l'Homme (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03335644).

Le protocole de l'étude NutriNet-Santé, la validation des événements de santé et le volet clinico-biologique (détaillés plus loin) sont également approuvés par les autorités compétentes : le Comité de Qualification Institutionnel de l'Inserm (CQI/IRB 0000388, FWA00005831), la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (n°908450, n°909216, n°1460707), le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) (n°08.301, n°10.367) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) (n°C09-45). Toutes les données collectées sont strictement anonymes et pour chacun des participants de la cohorte un formulaire de consentement électronique est fourni à l'inclusion (https://info.etude-nutrinet-sante.fr/siteinfo/article/5).

4. Soutien et financement de l'étude

L'étude NutriNet-Santé bénéficie du soutien financier de plusieurs institutions publiques, telles que le Ministère des Solidarités et de la Santé, Santé Publique France, l'Inserm, l'Institut

national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (Inrae), le Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM) et l'Université Sorbonne Paris Nord.

Des financements spécifiques sont également obtenus selon les thématiques de recherche de l'équipe. Le projet « Additives », relatif à l'étude des liens entre les additifs alimentaires et la santé, est par exemple soutenu par : le Conseil Européen de la Recherche (ERC) dans le cadre du programme de l'Union européenne pour la recherche et l'innovation Horizon 2020 (accord de subvention n°864219), l'Institut national du cancer (INCA_14059), le Ministère de la santé et des solidarité (arrêté 29.11.19) ainsi qu'un financement IdEx (Initiatives d'excellence) de l'Université de Paris (ANR-18-IDEX-0001) et du Prix de la Fondation Bettencourt Schueller reçu en 2021. Par ailleurs, ce projet a reçu le label NACRe partenariat.

B. Participants

Les participants de la cohorte, que l'on appelle les « Nutrinautes », sont des adultes français, âgés de 18 ans au moins, disposant d'une connexion Internet. Les volontaires sont recrutés par des campagnes de communication grand public dans les médias (à la radio, la télévision, dans la presse écrite ou sur Internet), par de la sensibilisation par des professionnels de santé, des campagnes d'affichage dans les milieux médicaux, pharmacies, commerces ou municipalités, ainsi que par des relais de communication assurés par les instituts partenaires de l'étude. L'inclusion des participants est continue et se fait via inscription sur le site Internet de l'étude (https://etude-nutrinet-sante.fr) sur la base du volontariat. Des centaines de milliers de Nutrinautes ont rejoint la cohorte depuis son ouverture en 2009, >173 000 à date. Afin de s'inscrire à l'étude NutriNet-Santé les participants se créent un compte (sécurisé par un identifiant personnel et un mot de passe) sur le site Internet de la cohorte. Ce compte individuel est strictement personnel et confidentiel, il est relié à l'adresse e-mail du participant afin de l'informer, par exemple, d'un nouveau questionnaire disponible sur son espace de suivi, ou de lui envoyer des informations relatives à l'étude (communiqués de presse, questions de recherches et publications).

II. COLLECTE DES DONNEES

A leur inclusion, ainsi que tout au long de leur suivi, les Nutrinautes reçoivent des informations détaillées sur chaque questionnaire à compléter et sur le fonctionnement en général de l'étude et de son site Internet. Des textes d'explications, accompagnés parfois de vidéos et de tutoriels clarifient également le processus de complétion des questionnaires. La collecte des données des participants a lieu lors de leur inscription ainsi que tout au long de leur suivi.

Lors de leur inscription, les participants remplissent un premier questionnaire permettant de construire leur profil, il leur est alors demandé de renseigner leur civilité, nom, prénom, sexe, date de naissance, pays/ville de naissance, adresse postale, adresse e-mail et médecin traitant. Afin de poursuivre et de valider leur inclusion dans la cohorte les Nutrinautes complètent ensuite une série de cinq questionnaires disponibles sur l'espace « Mes Questionnaires » de leur compte personnel. La complétion de ces cinq questionnaires fournit les données sociodémographiques et de mode vie, les mesures anthropométriques, les niveaux d'activité physique et de sédentarité, l'état de santé et l'alimentation du participant. Ces questionnaires, conduits en ligne sur Internet, ont été validés par rapport à des questionnaires papiers, des interviews par un(e) diététicien(ne) et/ou des biomarqueurs sanguins et urinaires (279–284). Les cinq questionnaires sont reposés régulièrement au cours du suivi (une à deux fois par an selon les questionnaires) afin d'assurer une continuité de la collecte des données et d'avoir les informations les plus précises de la situation de chaque Nutrinaute, de son état de santé, de son alimentation et de tous les autres facteurs déterminants de son mode de vie. Par ailleurs, des questionnaires transversaux sont envoyés plusieurs fois par ans aux participants sur des thématiques de recherche spécifiques.

A. Données socio-démographiques et de mode de vie

Le questionnaire sociodémographique et mode de vie permet de recueillir des informations relatives au statut matrimonial, nombre d'enfants et de petits enfants, nombre de membres dans le foyer, situation par rapport à l'emploi et profession, niveau de diplôme, situation du conjoint (emploi, diplôme), revenus, statut tabagique, consommation d'alcool. Le protocole en ligne de ce questionnaire a été validé en comparaison avec un questionnaire papier standard (279).

B. Mesures anthropométriques

Le questionnaire anthropométrique, administré tous les six mois aux participants, consiste au renseignement de la taille et du poids, la validité des mesures renseignées a été confirmée versus

mesures cliniques et le questionnaire a également été validé sur un sous-échantillon par comparaison avec une version papier et avec une prise de mesures par un investigateur de l'étude (280,281). Ces informations sont complétées par des précisions concernant, entre autres, l'évolution récente du poids (poids stable, perte ou prise de poids au cours du trois derniers mois), l'histoire pondérale, le suivi de régimes (pour quelles raisons et quels types de régimes) ainsi que la perception de l'image corporelle.

C. Données de santé

1. Questionnaire santé

Le questionnaire santé permet de recueillir des données très détaillées et complètes de l'état de santé des participants. Il leur est demandé de saisir leurs antécédents familiaux de décès (et leurs causes) et de pathologies (par exemple, les cancers, maladies cardiovasculaires, hypertension, diabète de type 1, diabète de type 2, obésité, dyslipidémie, maladies neurologiques, troubles articulaires, osseux, oculaires, thyroïdiens, rénaux, etc.). Les antécédents médicaux personnels sont également renseignés, ainsi que les hospitalisations (dates, lieux, raisons, hôpitaux et services) et la prise de médicaments et de compléments alimentaires. Pour les femmes seulement, les informations suivantes sont demandées : âge aux premières règles, statut ménopausique, grossesses, prises et moyens de contraception, prises de traitements hormonaux de la ménopause.

2. « Mon espace santé »

La déclaration d'un traitement médical (ancien ou nouveau), d'un événement de santé (tel que le diagnostic d'un cancer, d'une maladie cardiovasculaire ou neurovasculaire ou d'une autre pathologie) ou la saisie d'examens médicaux peut également se faire à tout moment en allant sur « Mon espace santé » sur son compte personnel ou, lors de la complétion du questionnaire santé (posé tous les six mois).

3. Validation des événements de santé majeurs

Les incidences d'évènements de santé majeurs (i.e., décès, cancers, infarctus, syndrome coronarien, accidents vasculaires cérébraux, angioplastie) sont investiguées par un médecin de l'équipe pour validation. Ainsi, suite à la déclaration d'un évènement de santé majeur, le participant, et si besoin ses proches, l'établissement de soin ou les professionnels de santé en charge du participant sont contactés afin de fournir des documents médicaux (par exemple,

comptes-rendus d'hospitalisation, examens médicaux, résultats d'analyses, rapports anatomopathologiques) permettent alors de confirmer ou non le diagnostic et de valider ou non l'événement de santé dans la base de données NutriNet-Santé.

4. Lien avec les bases de données nationales médico-administratives (SNIIRAM, CépiDC)

Les données de santé sont également complétées grâce à un lien réalisé avec les bases de données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (le SNIIRAM) et du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (le CépiDC). Ce lien permet de récupérer les informations d'incidences de pathologies non déclarées par les participants. La liaison entre ces bases de données et celle de NutriNet-Santé est assurée grâce au numéro de sécurité sociale des participants (le NIR, numéro d'inscription au répertoire des personnes physiques) obtenu avec l'accord des autorités compétentes : l'Institut des données de santé, le CCTIRS (n°11.675), le conseil de la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés, la CNIL (n°12013236) et le Conseil d'État (décret no 2013-175). Le basculement vers un lien direct avec le SNDS (système national des données de santé) et en cours.

5. Détermination des cancers et maladies cardiovasculaires

Les cas de cancers, préalablement validés, sont catégorisés selon la Classification internationale des maladies, 10ème révision (ICD-10, *International Classification of Diseases, 10th revision*) (285). Les localisations de cancer considérées dans les travaux étaient les suivantes : cancer du sein, cancer de la prostate, cancer colorectal et le groupe de cancers liés à l'obésité tel que défini par le WCRF / AICR (i.e., œsophage, pancréas, foie, côlon-rectum, sein postménopause, endomètre, rein, bouche, pharynx, larynx, estomac, vésicule biliaire, ovaires, prostate).

L'ICD-10 a également été utilisé pour classifier les maladies cardiovasculaires, celles qui ont été considérées dans les analyses étaient les suivantes :

- Pour les maladies coronariennes : l'infarctus du myocarde (code I21), le syndrome coronarien aigu (I21.4), l'angioplastie (Z95.8) et l'angine de poitrine (I20.0)
- Pour les maladies cérébrovasculaires : les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (I64) et les accidents ischémiques transitoires (AIT) (G45.8 et G45.9).

6. Constitution d'une « Biobanque »

En plus des nombreuses données récoltées via les questionnaires remplis sur Internet, un sous-échantillon de la cohorte NutriNet-Santé a également fait l'objet d'une collecte de données cliniques et biologiques (consultation médicale et collecte de sang et d'urine). Cela a permis de constituer une « Biobanque » dans la perspective d'investiguer les relations nutrition-santé en relation avec des marqueurs clinico-biologiques identifiés.

Entre 2011 et 2014, 19 772 Nutrinautes ont participé à cette collecte de données. Au lancement de ce volet clinico-biologique un e-mail était envoyé aux participants de la cohorte les invitant à prendre rendez-vous pour une visite médicale de 40 minutes dans l'un des 83 centres de prélèvement ouverts dans toute la France (81 villes au total). La méthodologie mise en œuvre dans le déploiement de cette collecte de données cliniques et biologiques étaient inspirées de celle de la « *UK Biobank* », mise en place au Royaume-Uni en 2006 sur 500 000 individus (286,287). Diverses données étaient récupérées lors de ces consultations médicales : mesures anthropométriques (i.e., poids, taille, tour de taille et tour de hanche), bio-impédance, force musculaire, pression artérielle, et prélèvements sanguins et urinaires. Le prélèvement sanguin de 43 millilitres était réparti en cinq tubes ayant permis d'obtenir des échantillons de plasma, sérum, couche leucocytaire (buffy-coat pour les analyses d'ADN) et globules rouges. Les mesures effectuées sur ces prélèvements sanguins incluaient, entre autres, la glycémie, la cholestérolémie et la triglycéridémie. Au total 30 échantillons (22 issus du prélèvement sanguin et 8 du prélèvement d'urine) par sujets ont été récoltés. Les prélèvements ont été fractionnés en plusieurs aliquotes en prévision des futures analyses à mener. Ils sont tous identifiables grâce à un code-barre et sont stockés à -80°C dans la Biobanque située au sous-sol du laboratoire de l'EREN.

D. Niveaux d'activité physique et de sédentarité

Le niveau d'activité physique des participants est estimé grâce au questionnaire international d'activité physique sur sept jours : *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) (288), qui classifie les participants selon leur niveau d'activité physique : bas, modéré ou élevé. Cette catégorisation est basée sur les réponses concernant l'intensité de l'activité physique exercée (intensité faible/marche à pied, intensité moyenne ou intensité élevée), la durée moyenne de l'exercice par jour (en minutes) et la fréquence de la pratique (en nombre de jours par semaine). Ces informations permettent d'estimer la dépense énergétique en équivalents métaboliques (MET-minutes/semaine). Cette valeur est le résultat du produit de la fréquence, de la durée et

du facteur MET correspondant à l'intensité de l'activité physique : 3,3 pour la marche ou les activités de faibles intensité, 4,0 pour les activités d'intensité modérée et 8,0 pour les activités d'intensité élevée. Les classes de niveau d'activité physique sont ensuite définies, au niveau individuel, selon les critères établis par le comité IPAQ :

- Un niveau « élevé » correspond soit à la pratique d'une activité physique d'intensité élevée au moins trois jours par semaine et correspondant à une dépense de plus de 1500 MET-minutes/semaine, soit à la pratique quotidienne d'activité physique (quelle que soit l'intensité) et une dépense énergétique de plus de 3000 MET-minutes/semaine ;
- Un niveau « modéré » correspond soit à la pratique d'une activité physique d'intensité élevée au moins trois jours par semaine pour une durée d'au moins 20 minutes, soit à la pratique d'une activité physique d'intensité moyenne au moins cinq jours par semaine pour une durée d'au moins 30 minutes, soit à la pratique d'une activité physique d'intensité faible (ou de marche) au moins cinq jours par semaine pour une durée d'au moins 30 minutes, soit à la pratique d'activité physique au moins cinq jours par semaine (quelle que soit l'intensité) et une dépense énergétique de plus de 600 MET-minutes/semaine ;
- Un niveau « bas » est défini par l'absence d'activité physique reportée ou la non correspondance aux critères précédents.

Le niveau de sédentarité des individus est quant à lui estimé en fonction de la déclaration du temps passé devant les écrans.

E. Alimentation

1. Enregistrements alimentaires de 24 heures

Les données alimentaires sont recueillies par des enregistrements alimentaires de 24 heures. A l'inclusion, puis tous les six mois au cours du suivi (afin de tenir compte de la saisonnalité de l'alimentation) le Nutrinaute complète trois journées non consécutives d'enregistrement alimentaire, tirées au sort sur une période de quinze jours et incluant deux jours de semaine et un jour de week-end. Lors de ces journées le participant doit renseigner, sur une interface dédiée, tous les aliments et boissons consommés au cours de la journée pour les trois repas principaux (petit déjeuner, déjeuner, dîner) ainsi que pour toute autre occasion de consommation.

La plateforme de déclaration interactive permet de saisir les produits consommés (moteur de recherche ou arborescence par groupe d'aliments) en les choisissant parmi ceux présents dans

la table de composition NutriNet-Santé, contenant plus de 3500 items alimentaires (289) et leurs valeurs nutritionnelles. Pour les plats composés les apports nutritionnels sont estimés grâce aux recettes établies par les diététiciens. Si toutefois le Nutrinaute souhaite déclarer un aliment non présent dans la liste proposée il peut renseigner manuellement son libellé. Le participant renseigne également, pour chaque aliment ou boisson, la quantité consommée (directement en grammes ou en millilitres, ou en s'appuyant sur un portionnaire photographique validé) (290), ainsi que la nature des aliments (préparés maison ou issus du commerce, et la marque/nom commercial le cas échéant). Le protocole de déclaration permet également de renseigner le lieu, l'heure ainsi que les conditions dans lesquelles ont lieu la prise alimentaire (seul, en compagnie, devant un écran, etc.). Au moment de valider la journée d'enregistrement alimentaire il est demandé au participant si la journée était conforme ou non à son alimentation habituelle et le cas échéant de préciser si les apports alimentaires étaient plus ou moins importants que d'habitude et pour quelle(s) raison(s).

Un lien est désormais réalisé, depuis le 24 novembre 2020, entre NutriNet-Santé et la base de données Open Food Facts (https://fr.openfoodfacts.org/), facilitant ainsi la saisie de produits issus du commerce et permettant d'obtenir la composition précise de l'aliment ou de la boisson consommée (apports nutritionnels et liste d'ingrédients) et de tenir compte des potentielles évolutions de formulation et changements de composition.

Ces enregistrements alimentaires de 24 heures « auto-administrés » ont été validés versus un entretien mené par un diététicien qualifié et grâce à des biomarqueurs sanguins et urinaires (282–284).

2. Identification des sous-déclarants

Les sous-déclarants pour l'énergie sont identifiés par la méthode de Goldberg et Black (291–293) qui repose sur l'hypothèse que, lorsque le poids est stable, la dépense et l'apport énergétique sont égaux. Les équations établies par Black sont basées sur une estimation du métabolisme de base calculé grâce aux équations de Schofield (294) et tenant compte de différents paramètres : sexe, âge, taille, poids, niveau d'activité physique, nombre d'enregistrements alimentaires de 24 heures, variabilités intra-individuelles, apports énergétiques déclarés, métabolisme de base, et variabilités intra- et inter-individuelles des niveaux d'activité physique. Dans l'étude NutriNet-Santé, les coefficients de variations intra-individuels du métabolisme de base et du niveau d'activité physique sont fixés à 8,5 % et 15 %, respectivement, selon les valeurs proposées par Black et al. Pour l'identification des sous-

déclarants, la valeur de 1,55 pour l'activité physique est utilisée. Cette valeur correspond, pour l'Organisation Mondiale de la Santé à une activité de faible intensité, considéré comme le besoin énergétique minimal d'un individu normalement actif mais sédentaire (sujet non malade, âgé ou fragile et sans handicap). Certains individus sous-déclarants ne sont pas exclus des analyses s'il s'avère que leurs apports énergétiques renseignés, initialement considérés comme anormalement bas, peuvent être dus à une variation de poids, le suivi d'un régime restrictif pour perdre du poids ou des apports alimentaires plus faibles que d'ordinaire sur cette journée mais justifiés (informations déclarées lors de l'enregistrement de 24 heures).

III. EVALUATION DES EXPOSITIONS

A. Evaluation de l'apport en sucre, de l'index glycémique et de la charge glycémique de l'alimentation, et de l'apport en FODMAP

1. Sucres

Les apports en sucre de chaque participant ont été évalués grâce aux enregistrements alimentaires de 24 heures liés à la table de composition nutritionnelle NutriNet-Santé (289) contenant les teneurs en sucres totaux. Les teneurs en sucres ajoutés ont été estimées en se référant aux listes d'ingrédients ou aux recettes françaises établies et validées par des diététiciens. Les sucres individuels (i.e., saccharose, fructose, glucose, lactose, maltose et galactose) ont été ajoutés à la table de composition lors de l'initiation du projet FODMAP en 2017 (295). Dans l'étude NutriNet-Santé, les aliments sont codés en différentes catégories (59 groupes au total), dont 18 groupes d'aliments sucrés, qui peuvent être regroupés en 7 groupes, en fonction de leurs caractéristiques, de leurs occasions et habitudes de consommation :

- Les fruits : frais, transformés (conserves, compotes) et secs ;
- Les produits laitiers : lait, yaourts ou fromage blanc (teneur en sucre ≤ 12 %) ;
- Les desserts lactés : crèmes desserts, entremets, flan, milkshakes, laits aromatisés, yaourts, fromages blancs et petits suisses (teneur en sucre > 12 %) ;
- Les biscuits, gâteaux, pâtisseries et viennoiseries ;
- Les boissons sucrées : jus de fruits (à base de concentré et pur jus), nectars, sodas, eaux aromatisées, etc. ;
- Les produits sucrés : consommation de type grignotage, plaisir, snacking ;
- Les produits céréaliers sucrés : céréales de petit déjeuner ou barres de céréales.

Le Tableau 9 présenté ci-dessous répertorie et définie les 18 groupes d'aliments sucrés et leur regroupement en 7 catégories.

Tableau 9. Description et catégorisation des aliments sucrés

Libellé du groupe d'aliments (code groupe utilisé dans la base de données NutriNet-Santé)	**Description, détails des items alimentaires inclus dans le groupe**	**Regroupement en « Groupes de produits sucrés »** (nouveau code groupe)
Fruits (FRU)	Tous les fruits frais, en conserve, en compotes *Sans sucres ajoutés*	**Fruits frais et transformés** *(sans sucres ajoutés)* **et fruits secs** (FRUITS)
Fruits secs (FRUSEC)	Tous types de fruits secs *Peut contenir des sucres ajoutés*	
Lait (LAIT)	Tous types de lait, dont les laits aromatisés *Teneur en sucre ≤ 12 %*	**Produits laitiers** *Teneur en sucre ≤ 12 %* (PRODLAITS)
Yaourts (YAO)	Tous types de yaourts *Teneur en sucre ≤ 12 %*	
Fromages blancs et fromages frais (FROM_BL)	Tous types *Teneur en sucre ≤ 12 %*	
Petits-suisses (PTSUI)	Tous types *Teneur en sucre ≤ 12 %*	
Desserts lactés (DESLACT)	Crèmes dessert, entremets, flans, milkshakes, laits aromatisés, yaourts, fromages blancs et petits-suisses *Teneur en sucre > 12 %*	**Desserts lactés** *Teneur en sucre > 12 %* (DESSERTS)
Produits céréaliers sucrés (CERSUC)	Céréales de petit déjeuner sucrées et barres de céréales *Teneur en sucre ≥ 20 %*	**Produits céréaliers sucrés** *Teneur en sucre ≥ 20 %* (CERSUC)
Gâteaux gras et sucrés (GAT_G_ET_S)	Gâteaux et pâtisseries *Teneur en lipide ≥ 15 %* ***ET*** *Teneur en sucre ≥ 20 %*	**Tous types de gâteaux, pâtisseries, biscuits, et viennoiseries** (BISGATPAT)
Gâteaux gras ou sucrés ou peu gras et peu sucrés (GAT_G_OU_S)	Gâteaux et pâtisseries *Teneur en lipide < 15 %* ***ET / OU*** *Teneur en sucre < 20 %*	
Biscuits gras et sucrés (BIS_G_ET_S)	Biscuits *Teneur en lipide ≥ 15 %* ***ET*** *Teneur en sucre ≥ 20 %*	
Biscuits sucrés (BIS_SUC)	Biscuits *Teneur en lipide < 15 %* *(Teneur en sucre toujours ≥ 20 %)*	
Viennoiseries (VIEN)	Croissant, pain au chocolat, pain au raisin, brioche, bagel, pain au lait, pain viennois ou brioché	
Boissons non alcoolisées sucrées (BNA_SUC)	Jus de fruits à base de concentré et nectars, sodas, limonades, boissons sans alcool sucrées, sirops, thés glacés, eaux aromatisées sucrées et boissons chaudes et boissons végétales sucrées	**Boissons sucrées** (BOISSONS)
Jus de fruits (JUS_FR)	Jus de fruits 100 % pur jus *Sans sucres ajoutés*	
Jus de légumes (JUS_LEG)	Jus de carotte, jus de tomate et jus de légumes *Peut contenir des sucres ajoutés*	
Produits sucrés (P_SUC)	Bonbons, confiseries, miels, confitures, sucres, coulis, nappages, sirops, sorbets, laits concentrés sucrés, mousses aux fruits	**Produits sucrés** Consommation de type « snacking grignotage / plaisir » (PRODSUC)
Produits gras et sucrés (P_G_ET_S)	Chocolats, barres chocolatées, glaces, pâtes à tartiner, mousses au chocolat, pâtes d'amande	

2. Index et charge glycémiques de l'alimentation

Les Index Glycémiques (IG) ont été ajoutés à la base de données des nutriments de NutriNet-Santé en suivant une méthodologie rigoureuse basée sur les publications antérieures de Van Bakel et al. (296) et Lin et al. (297) décrivant comment les valeurs d'IG des aliments avaient été ajoutées aux bases de données des nutriments de la cohorte européenne EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) et de l'enquête américaine NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), respectivement. Concernant la base de données de NutriNet-Santé, les valeurs d'IG ont principalement été obtenues à partir de la base de données en ligne de l'Université de Sydney (https://glycemicindex.com/) (données extraites le 11 juillet 2019) (298). Les valeurs obtenues chez des adultes non diabétiques uniquement ont été utilisées. L'organigramme présenté en Figure 6 décrit l'ensemble des règles de décision du processus d'attribution et de détermination de l'IG de chaque aliment de notre base de données.

Pour tous les aliments et boissons contenant moins de 5 grammes de glucides par portion standard un IG = 0 était attribué, ce qui représentait 37,6 % des items de la base de données NutriNet-Santé. Pour les autres, si une correspondance directe avec un item de la base de données de l'Université de Sydney était disponible celle-ci lui était alors attribué, si plusieurs valeurs étaient disponibles, l'IG était attribué selon l'ordre de priorité suivant :

1) proximité géographique,

2) pratique de consommation occidentale,

3) valeur la plus récente,

4) nombre de sujets testés.

En revanche, s'il n'y avait pas de correspondance directe possible, il lui était attribué l'IG d'un item alimentaire similaire s'il y en avait un ou la valeur moyenne des IG du groupe d'aliments si l'item alimentaire en question ne pouvait être rapproché d'aucun autre dans la table. Ainsi les fruits n'ayant pas de valeur dans la table internationale de l'Université de Sydney se voyaient attribuer un IG = 51, les légumes un IG = 40, les produits laitiers un IG = 30, les produits à base de farine un IG = 70, les sauces un IG = 0, les liqueurs et vins sucrés un IG = 60, les bières un IG = 66 et les vins et spiritueux un IG = 0. Pour les autres la valeur d'IG attribuée correspondait à celle de la principale source de glucides de l'aliment, ou à la moyenne de ces principales sources (296,297).

Ces règles de décision ont été établies et validées par chaque membre du groupe de travail, constitué spécifiquement au sein de l'EREN pour ce projet et comprenant chercheurs, diététiciens, et experts en sciences des aliments. Chaque valeur d'IG a fait l'objet d'une

vérification croisée afin de s'assurer qu'aucune valeur incorrecte ou aberrante n'ait été attribuée. La version finale de la base de données a été validée par le groupe de travail. Le niveau de détail des bases de données NutriNet-Santé pour les aliments et boissons a permis de tenir compte des différentes valeurs d'IG pour les plats composés (versus les mêmes ingrédients consommés séparément) et des modes de cuisson.

Les moyennes de l'index glycémique et de la charge glycémique au niveau de l'alimentation au global ont été calculées au niveau individuel afin d'étudier les associations entre index / charge glycémique alimentaire et risque de cancer. L'index et la charge glycémique de l'alimentation correspondent à la somme des produits de l'IG et de la teneur en glucides de tous les aliments consommés dans la journée, divisée par la somme des glucides pour l'index glycémique de l'alimentation et divisée par 100 pour la charge glycémique de l'alimentation.

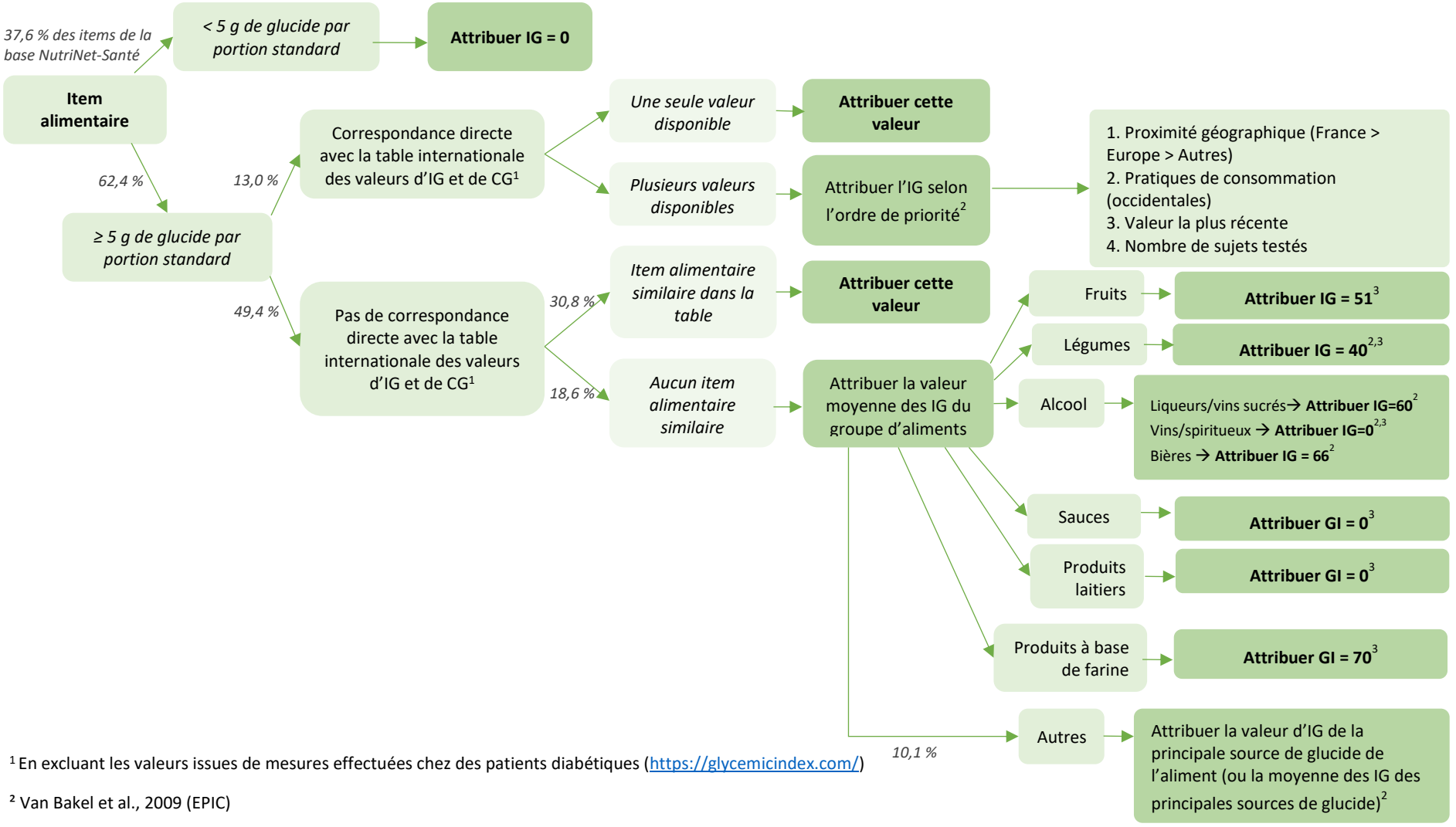
Ainsi pour chaque participant, les calculs suivants ont été appliqués (avec *n*, le nombre d'aliments / boissons consommés) :

$$Index\ glycémique\ moyen\ de\ l'alimentation = \frac{\sum_{i=1}^{n} IG_i * glucides_i}{\sum_{i=1}^{n} glucides_i}$$

$$Charge\ glycémique\ moyenne\ de\ l'alimentation = \frac{\sum_{i=1}^{n} IG_i * glucides_i}{100}$$

Par ailleurs, les contributions des aliments selon leur IG (faible ou moyen / élevé) à l'apport alimentaire, en terme énergétique ou en termes d'apport en glucides, ont été investiguées. La contribution des aliments à faible IG, c'est-à-dire ceux dont l'IG est inférieur ou égal à 55 (111), à l'apport énergétique a été calculée en divisant la somme des apports énergétiques des aliments dont l'IG était ≤ 55 par l'apport énergétique total. De même, le pourcentage d'apports en glucides par les aliments à faible IG correspondait à la somme des glucides d'aliments à IG bas divisé par l'apport en glucides total. Ces ratios ont également été calculés pour obtenir les contributions respectives des aliments à IG moyen ou élevé (IG > 55) (111) à l'apport énergétique total et à l'apport en glucides.

Figure 6. Diagramme d'attribution des valeurs d'IG à la base de données nutritionnelles NutriNet-Santé



[1] En excluant les valeurs issues de mesures effectuées chez des patients diabétiques (https://glycemicindex.com/)

[2] Van Bakel et al., 2009 (EPIC)

[3] Lin et al., 2012 (NHANES)

3. FODMAP

Dans le cadre du projet FODMAP initié au sein de l'Équipe de Recherche en Épidémiologie Nutritionnelle en 2017, dans l'objectif d'étudier les relations entre l'apport en FODMAP et la santé (e.g., troubles et pathologies digestives, inflammation intestinale et systémique, modifications du microbiote intestinal, risque de cancer, etc.) un travail d'attribution des valeurs en FODMAP aux items alimentaires NutriNet-Santé a été réalisé (295). Sur la totalité des aliments et des boissons présents dans la base, 1268 étaient susceptibles de contenir des FODMAP, leur teneur en glucides étant non nulle.

Plusieurs tables de composition ont été utilisées pour obtenir le détail des FODMAP (299–307), ce qui, en faisant le lien avec les aliments et boissons déclarés lors des enregistrements alimentaires de 24 heures, a permis de quantifier les apports alimentaires en FODMAP, en grammes par jour, de chaque participant : oligosaccharides (fructanes et galactooligosaccharides), polyols (sorbitol et mannitol), lactose et fructose en excès du glucose. Quatre bases de données ont été utilisées pour attribuer à chaque item ses valeurs en chaque type de sucre simple (i.e., glucose, fructose, galactose, saccharose, lactose, maltose), incluant donc les types de FODMAP lactose et fructose (en excès du glucose) :

- La table de composition du département de l'agriculture américain (300),
- La table australienne Nuttab de l'autorité sanitaire *Food Standards Australia New Zealand* (301),
- La table finlandaise Fineli de l'Institut national de la santé et du bien-être (*Finnish Institute for Health and Welfare*) (302),
- La base de données canadienne des nutriments (*Canadian Nutrient File*) (303).

Ces tables (sauf Nuttab) ne contenaient pas les teneurs en polyols qui ont été obtenues avec la table du Ciqual, développée par l'Anses en France (299), la table australienne Nuttab (301) et plusieurs publications (304–307), qui, par ailleurs, ont également été utilisées pour les valeurs en oligosaccharides.

La méthodologie appliquée pour l'attribution des différentes valeurs était la suivante : lorsqu'une correspondance directe était identifiée entre un item alimentaire de NutriNet et celui d'une des tables susmentionnées les valeurs en sucres simples lui était attribuées en appliquant un ratio sur la base de la teneur en sucres simples de l'item NutriNet. L'application de ce ratio garanti la conservation d'une teneur en sucre cohérente entre celle indiquée dans la table de composition des aliments NutriNet-Santé (289) et celle retrouvée en faisant la somme des sucres simples. Lorsque l'item alimentaire pouvait être associé à plusieurs tables, la valeur

moyenne (pour chaque type de sucre concerné) était attribuée après application du ratio pour conserver la teneur en sucres simples initiale de l'item. S'il n'y avait pas de correspondance directe avec l'une des bases de données utilisée, les valeurs étaient calculées à partir d'un aliment proche pour lequel les différentes teneurs avaient pu être attribuées et en appliquant un ratio pour conserver les mêmes proportions. Par exemple, l'item « Cèpe » (teneur en sucres = 2,00 g / 100 g) qui n'était dans aucune des tables a été rapproché de l'item « Champignon de Paris » (teneur en sucres = 1,33 g / 100 g) pour lequel les teneurs en glucose, fructose, galactose, saccharose, lactose et maltose avaient été attribuées. Le ratio 2 / 1,33 a donc été appliqué à chacune de ces valeurs afin d'obtenir celles du cèpe. 46 items de la table ont ainsi été rapprochés d'un autre afin d'en déterminer les teneurs en chaque type de sucre en appliquant un ratio. Lorsque l'item pouvait être décomposé en recette, ses valeurs étaient obtenues à partir de celles de ses différents ingrédients.

Les teneurs en oligosaccharides ont été obtenues à partir des publications de Tuck et al. (304), Bieisekerski et al. (305), Muir et al. (306), et Shepherd et Gibson (307), en suivant cet ordre de priorité. La table du Ciqual (299) a été utilisée pour obtenir les valeurs en polyols, uniquement pour les données avec un code de fiabilité de A, B ou C, tout en comparant les valeurs avec celles indiquées dans la table Nuttab (301) ou dans les publications identifiées (304–307). Lorsque la présence de polyols et la quantité était connue mais qu'aucune des sources utilisées ne permettait d'en connaître le détail (teneurs en sorbitol et mannitol) la répartition était faite de façon équivalente entre les deux polyols. Par exemple, la teneur en polyols de la carotte crue étant de 0,14 g / 100 g les répartitions en sorbitol et mannitol étaient de 0,07 g pour les deux polyols.

B. Evaluation de l'exposition aux édulcorants

1. Contexte : évaluation de l'exposition aux additifs alimentaires

L'évaluation de l'exposition aux additifs alimentaires, et notamment aux édulcorants, a été mise en œuvre dans le cadre du projet « Additives » dont l'objectif principal est d'étudier les liens entre les additifs alimentaires et le risque de pathologies chroniques.

L'exposition individuelle aux édulcorants est évaluée grâce aux enregistrements alimentaires de 24 heures, dans lesquels les noms et marques commerciaux des produits industriels sont recueillis. A l'échelle des produits l'évaluation des teneurs en additifs a été réalisée d'un point de vue qualitatif et d'un point de vue quantitatif (308).

2. Données qualitatives

a) *Sources*

Les données qualitatives, c'est-à-dire de présence ou d'absence de chaque additif dans chaque item alimentaire, ont été obtenues grâce à trois bases de données de composition des aliments : celle de l'observatoire de l'alimentation (Oqali) (309), la base de données collaborative Open Food Facts (190) et le base de données mondiale des nouveaux produits Mintel GNPD (*Global New Products Database*) (310).

(1) Oqali

La base de données Oqali (https://www.oqali.fr/), gérée par les agences de l'Anses et de l'Inrae est une base de données des produits industriels disponibles sur le marché Français. L'Oqali publie des rapports pour chaque catégorie d'aliments incluant notamment une analyse de l'étiquetage et de la composition nutritionnelle des produits. 49 854 références d'aliments (étudiés entre 2008 et 2019) couvrant 30 filières agro-alimentaires et 5 types de marché (distributeurs spécialisés, marques nationales, marques distributeurs, marques distributeurs d'entrée de gamme et hard discount) sont inclus dans cette base de données et identifiés par code-barres. L'Oqali répertorie notamment la liste d'ingrédients de chaque produit enregistré et donc leur composition en additifs alimentaires. Par ailleurs, étant chargé de suivre l'évolution des compositions l'Oqali dispose d'un système d'historisation des données performant permettant de suivre les éventuelles reformulations de produits et de tenir compte des changements de composition (309).

(2) Open Food Facts

Open Food Facts (OFF) est une base de données gratuite, ouverte et collaborative (sous *Open Database License*), développée et alimentée par des milliers de volontaires dans le monde. Ce projet, lancé en 2012, d'initiative française et géré par une association à but non lucratif, a pour objectif d'informer les consommateurs de la composition et de la qualité des produits alimentaires (liste d'ingrédients, apports nutritionnels, Nutri-Score, degré de transformation et impact environnemental). Elle répertorie aujourd'hui plus de 900 000 produits sur le marché français et près de 2,4 millions dans le monde. Tous les jours des citoyens du monde entier peuvent ajouter de nouvelles références sur la base de données en scannant le code-barre et en ajoutant des photos de l'emballage, les informations envoyées sont traitées automatiquement et sont ensuite disponibles sur le site Internet et l'application d'Open Food Facts. Les utilisateurs peuvent accéder aux informations des produits répertoriés en le cherchant directement dans le

moteur de recherche ou en scannant son code-barre. À partir des données de compositions de chaque item alimentaire indexé dans la base de données il est donc possible d'obtenir sa composition en additifs alimentaires.

(3) Mintel GNPD

La base de données mondiale des nouveaux produits Mintel GNPD (*Global New Products Database*) (https://www.mintel.com/global-new-products-database) est une base de données internationale (80 pays représentés) payante, accessible en ligne et répertoriant toutes les innovations (reformulations, changements de l'emballage, lancements de nouveaux produits, etc.). Plus de 5 millions de produits sont référencés dans cette base de données fournissant les informations présentes sur l'emballage, la liste d'ingrédients, les valeurs nutritionnelles, ainsi que les prix et lieux de distribution (310). Une extraction de la base de données Mintel GNPD a été réalisée en 2019, et les informations concernant les additifs alimentaires présents dans 51 599 produits distribués en France ont ainsi été récupérées à partir de la liste d'ingrédients.

b) *Lien entre données de consommation NutriNet-Santé et données de composition*

Un groupe de travail spécifique, constitué de trois diététiciens, un data-manager et un informaticien, s'est occupé d'associer chaque item alimentaire (à l'exclusion des aliments génériques de base sans marque, tels que les fruits et légumes frais) de la table NutriNet-Santé aux catégories d'aliments répertoriées dans Open Food Facts. 1557 items alimentaires génériques ont ainsi été associés aux catégories OFF. 676 items alimentaires génériques ont pu être associés directement avec une catégorie OFF et 881 ont fait l'objet d'associations plus complexes avec plusieurs catégories. Par la suite, une table de correspondance entre les marques renseignées dans NutriNet et celles de OFF a été établie afin d'associer chaque item à une marque. La marque était collectée lors de l'enregistrement alimentaire du participant, ou directement saisie dans le champ prévu à cet effet. Lorsque la marque d'un produit industriel n'était pas renseignée la marque était attribuée selon l'ordre de priorité :

1) marque la plus déclarée par le participant pour cet item,

2) information disponible grâce à un questionnaire spécifique posé aux participants sur les marques les plus consommées par catégories de produit,

3) marque la plus déclarée par le participant pour la catégorie de produit de l'item en question.

De la même façon les items alimentaires ont été associés aux bases de données Oqali et Mintel GNPD. Lorsqu'un item NutriNet pouvait être associé à plusieurs bases de données, l'ordre de priorité était le suivant :

1) Oqali, étant donné qu'il s'agit de la base de données officielle de l'Anses des produits alimentaires sur le marché français,

2) Open Food Facts, qui dispose d'une vaste couverture des produits vendus consommés en France,

3) Mintel GNPD, s'agissant d'une base de données internationale la précision de détection d'additifs dans la liste d'ingrédients (en anglais) peut être moins fiable.

Par ailleurs, la date de consommation était prise en compte lors du croisement des données qualitatives avec les données obtenues des enregistrements alimentaires de 24 heures. Ce qui signifie que les aliments et boissons déclarés par les participants ont été associés avec les données de composition dont la date était la plus proche, afin de tenir compte des reformulations (notamment concernant les additifs alimentaires) courantes pour les produits industriels.

3. Données quantitatives

Après avoir récupéré les informations de présence et/ou absence d'additifs dans les aliments et boissons, les données quantitatives ont été recherchées. L'objectif étant de déterminer, pour chaque additif identifié dans chaque item alimentaire, la dose d'additif. Pour cela plusieurs stratégies ont été mises en place : dosage *ad hoc* en laboratoire sur différentes matrices alimentaires pour les principaux couples aliment-additif identifiés, données génériques fournies par l'EFSA par catégorie d'aliments et données fournies par le JECFA (Comité mixte FAO / OMS d'experts des additifs alimentaires).

Tout d'abord, de nombreux dosages ont donc été réalisés, sur la commande de l'EREN, par des laboratoires certifiés, sur les principaux vecteurs d'additifs alimentaires identifiés ainsi que pour les additifs pour lesquels des effets sur la santé étaient suggérés. 2677 dosages ont ainsi été réalisés par les laboratoires Mérieux et Eurofins, les laboratoires publics de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) ainsi que par l'Union fédérale des consommateurs UFC-Que choisir qui a réalisé des dosages pour 30 additifs dans 1721 produits.

Par ailleurs, dans le cadre de sa réévaluation de l'innocuité des additifs alimentaires, l'EFSA a estimé l'exposition des consommateurs aux additifs grâce aux données de doses fournies par les industriels. Ces données ont donc également été récupérées, mais ne disposant pas de

précisions sur les marques, elles ont été utilisées lorsque l'item alimentaire et/ou l'additif n'avait pas été dosé. Les données EFSA ont également été complétées par les niveaux maximaux autorisés par catégorie d'aliments selon la réglementation européenne (311).

Enfin, les données quantitatives d'additifs du Codex du *General Standard for Food Additives* (GSFA, i.e., la Norme générale Codex pour les additifs alimentaires) ont également été récupérées (312).

Les données de consommation ont été associées aux données de dose d'additif selon l'ordre de priorité suivant :

1) association directe de l'aliment et de sa marque avec un des dosages,

2) si pas d'association directe, utilisation de la moyenne des dosages réalisés pour cet item avec d'autres marques,

3) si l'additif a été dosé dans d'autres produits de la même catégorie de cette marque, utilisation de la moyenne des doses des produits de la même marque dans la même catégorie,

4) utilisation de la moyenne des dosages réalisés dans toutes les marques pour la catégorie du produit,

5) données EFSA pour l'item alimentaire spécifique (sans précision de la marque),

6) si les données EFSA ne sont pas disponibles pour l'item mais qu'elles le sont pour ses ingrédients, utilisation des doses de chaque ingrédient,

7) utilisation des doses EFSA données pour la catégorie du produit,

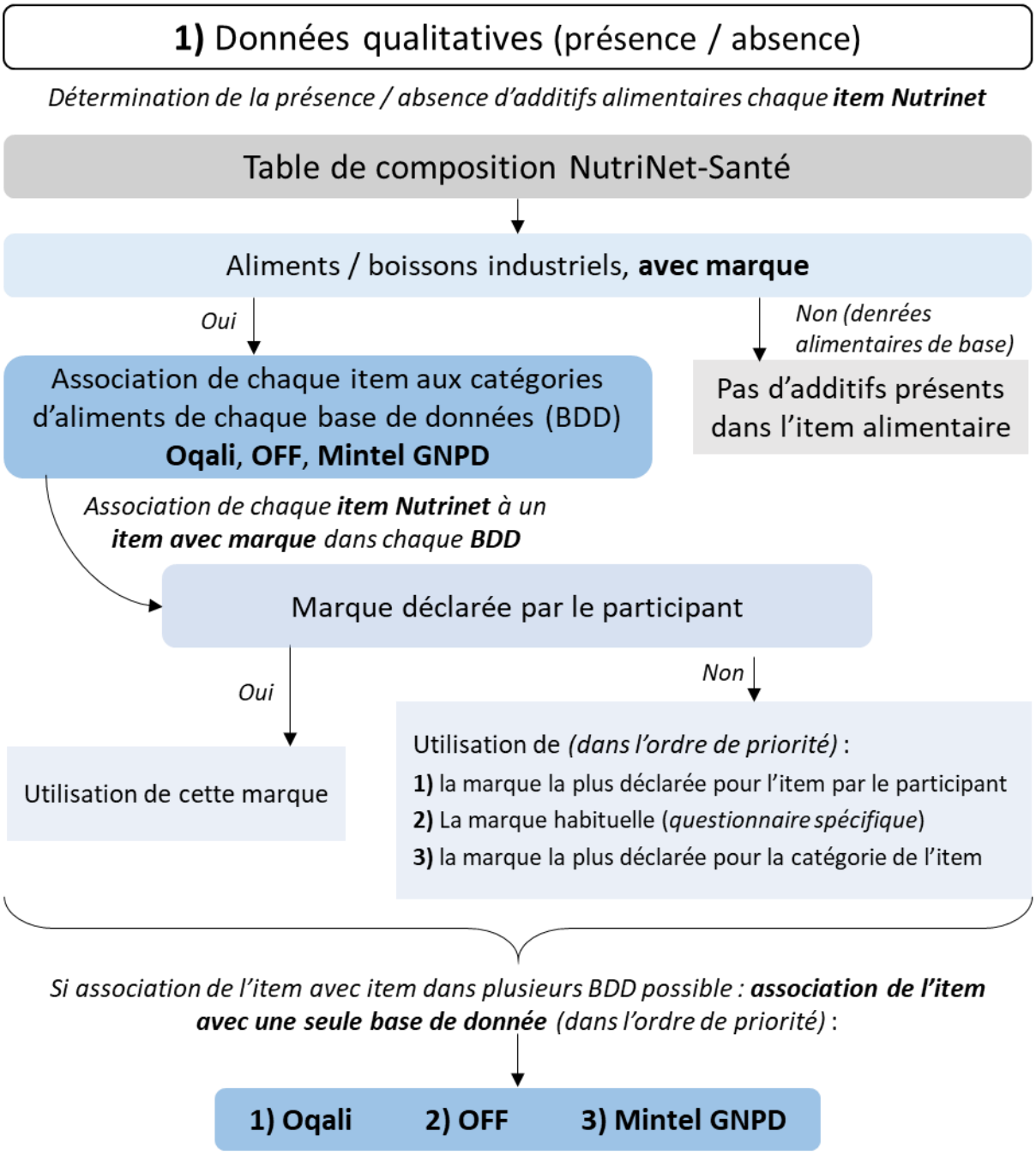
8) données GSFA pour l'item alimentaire spécifique (sans précision de la marque),

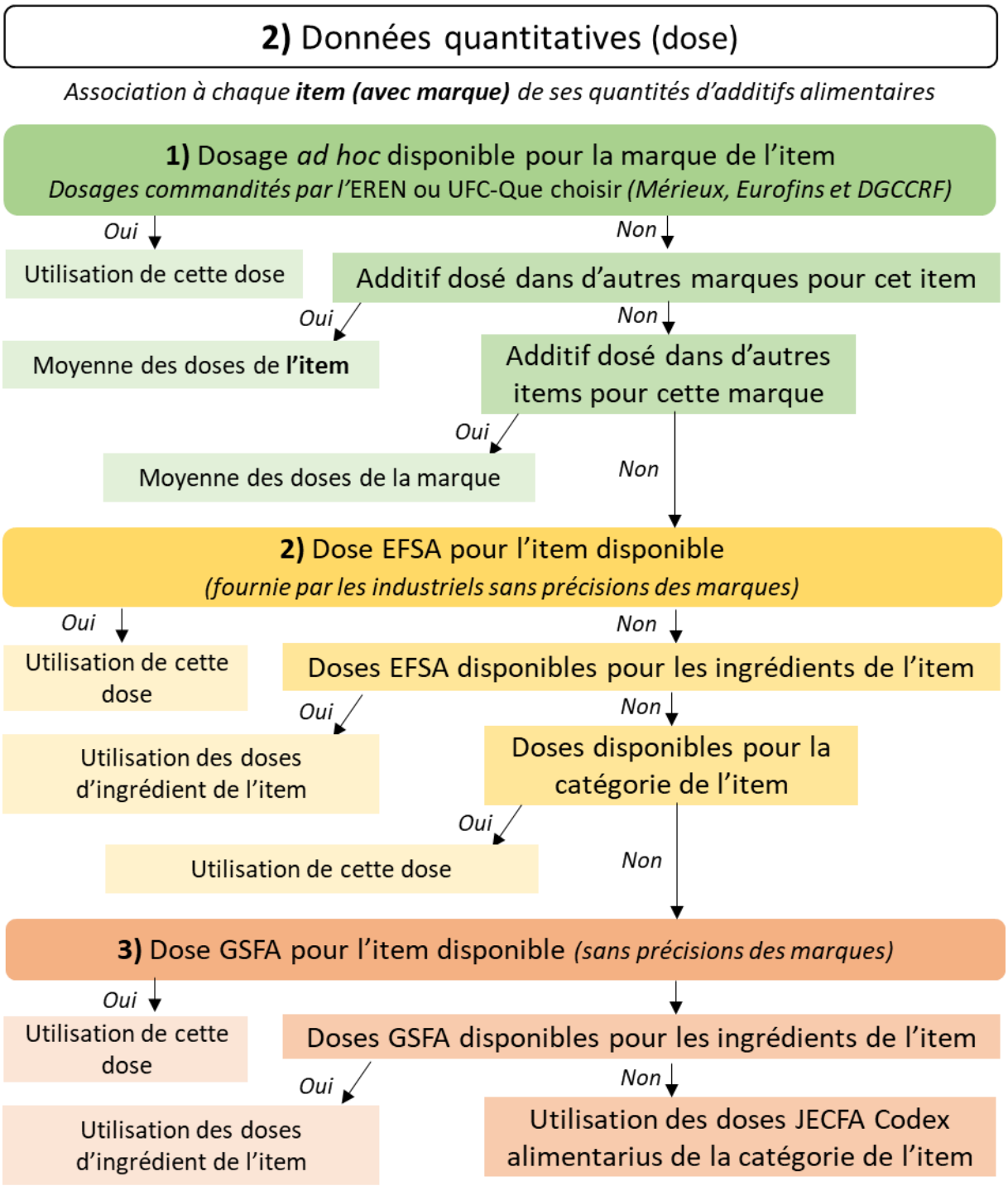
9) si les données GSFA ne sont pas disponibles pour l'item mais qu'elles le sont pour ses ingrédients, utilisation des doses de chaque ingrédient,

10) utilisation des doses JECFA du Codex Alimentarius donnée pour la catégorie du produit.

La Figure 7 représente ici le processus de détermination des données d'additifs alimentaires permettant d'en évaluer les consommations chez les participants de la cohorte NutriNet-Santé.

Figure 7. Processus de détermination des données 1) qualitatives et 2) quantitatives des doses d'additifs alimentaires dans NutriNet-Santé




2) Données quantitatives (dose)
Association à chaque item (avec marque) de ses quantités d'additifs alimentaires
1) Dosage ad hoc disponible pour la marque de l'item
Dosages commandités par l'EREN ou UFC-Que choisir (Mérieux, Eurofins et DGCCRF)
Oui
Utilisation de cette dose
Non
Additif dosé dans d'autres marques pour cet item
Oui
Moyenne des doses de l'item
Non
Additif dosé dans d'autres items pour cette marque
Oui
Moyenne des doses de la marque
Non
2) Dose EFSA pour l'item disponible
(fournie par les industriels sans précisions des marques)
Oui
Utilisation de cette dose
Non
Doses EFSA disponibles pour les ingrédients de l'item
Oui
Utilisation des doses d'ingrédient de l'item
Non
Doses disponibles pour la catégorie de l'item
Oui
Utilisation de cette dose
Non
3) Dose GSFA pour l'item disponible (sans précisions des marques)
Oui
Utilisation de cette dose
Doses GSFA disponibles pour les ingrédients de l'item
Oui
Utilisation des doses d'ingrédient de l'item
Non
Utilisation des doses JECFA Codex alimentarius de la catégorie de l'item

IV. ANALYSES STATISTIQUES

A. Sélection et description de la population d'étude

Les participants sélectionnés pour les analyses étaient ceux ayant renseignés au moins deux enregistrements alimentaires de 24 heures au cours de leurs deux premières années de suivi et qui n'étaient pas sous-déclarants pour l'énergie. Les participants avec un cancer prévalent (ou avec une maladie cardiovasculaire prévalente, selon les analyses) ont été exclus des analyses. Seules les pathologies diagnostiquées après l'inclusion étaient considérées comme des cas.

Pour chaque étude les participants ont été catégorisés en quartiles, quintiles ou tertiles d'exposition, les caractéristiques de la population ont été décrites par groupe d'exposition et comparées par des tests ANOVA pour les variables continues et des tests du χ^2 pour les variables catégorielles. Les spécificités méthodologiques pour chaque étude sont détaillées plus loin dans la présentation de chaque étude.

B. Modèle de Cox

Les associations entre chacune des variables d'exposition considérée dans ces travaux (sucres, index et charge glycémiques, FODMAP, édulcorants) et le risque de cancer ou de maladies cardiovasculaires ont été investiguées par des modèles de Cox à risques proportionnels permettant d'estimer les rapports de risque, HR (*Hazard Ratios*), et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %. Étant donné que la cohorte NutriNet-Santé est caractérisée par des dates d'inclusion différées pour chacun des participants, la date d'inclusion n'est pas la même pour tous, l'âge a donc été utilisé en échelle de temps. Ainsi les participants ont contribué aux analyses en personne-temps, depuis leur âge à l'inclusion jusqu'à leur âge à la fin du suivi (c'est-à-dire l'âge au moment de la survenue de la maladie étudiée, l'âge au décès, l'âge au dernier questionnaire rempli ou l'âge à la date de point, en tenant compte du premier de ces événements survenus).

Le modèle de Cox (313), un modèle de régression multivariée, décrit la relation entre un événement incident (cancer ou maladie cardiovasculaire, par exemple) exprimé par la fonction de risque et une ou plusieurs variables. Il s'agit d'une analyse de survie sur une période de temps considérée (la durée de suivi dans l'étude). La date de point est considérée comme la date à laquelle a lieu l'extraction de la table des données avec laquelle vont être réalisées les analyses.

L'écriture mathématique de modèle de Cox est la suivante :

$$\lambda(t \mid X_1, \dots X_p) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \cdots + \beta_p X_p) = \lambda_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^{n} X_i \cdot \beta_i\right)$$

Avec :

- $\lambda(t|X_1, \dots X_p)$: la fonction de hasard au temps *t* pour un sujet avec les caractéristiques $X_1, \dots X_p$.

  $\lambda(t)dt$ représentant la probabilité de l'événement entre *t* et (*t* + *dt*) pour le sujet à risque au temps *t*.
- $\lambda_0(t)$ la fonction de risque de base sans aucune exposition considérée ($X_i = 0$)
- $X_i = \{X_1, \dots X_p\}$: variables pour lesquelles l'effet doit être estimé et/ou les covariables (facteurs de confusion potentiels qui sont considérés comme des variables d'ajustement)
- $(\beta_1, \dots \beta_p)$: paramètres de régression quantifiant l'effet de chaque variable X_i sur la fonction de risque, ajustés sur toutes les autres covariables
- $\exp(\sum_{i=1}^{n} X_i \cdot \beta_i)$ représentant la partie paramétrée de la fonction.

Pour chacune des analyses, l'hypothèse des risques proportionnels du modèle de Cox a été confirmée par le test des résidus de Schoenfeld, et l'hypothèse de linéarité est vérifiée en testant les relations dose-réponse entre chacune des expositions et les événements de santé étudiés en utilisant des fonctions splines cubiques restreintes (avec la macro SAS de Desquilbet et Mariotti) (314).

Par ailleurs, pour chacune des analyses, des modèles cause-spécifiques ont été réalisés afin de prendre en compte les risques compétitifs (315) : les décès, les localisations de cancer autres que celle étudiée pour les analyses par localisation (pour les analyses sur le risque de cancer) et les pathologies cardiovasculaires autres que celle étudiée pour les analyses par événement cardiovasculaire spécifique (pour les analyses sur le risque de maladies cardiovasculaires).

Toutes les associations analysées ont été ajustées sur les facteurs de risques connus : facteurs sociodémographiques, anthropométriques, relatifs au mode de vie, à l'état de santé et à la nutrition. Un certain nombre de facteurs de confusion sont communs à toutes les analyses : l'âge (en échelle de temps), le sexe (sauf pour les cancers du sein et de la prostate), le niveau d'activité physique (catégorie IPAQ : élevé, modéré, faible), le statut tabagique (catégorie non-fumeur, ancien fumeur ou fumeur actuel), le niveau d'éducation (avant le baccalauréat, moins de deux après le baccalauréat, deux ans ou plus après le baccalauréat), l'apport énergétique sans

alcool (en kcal/j), les consommations quotidiennes (g/j) en : alcool, sodium, acides gras saturés et fibres.

Les analyses sur le cancer sont additionnellement ajustées sur la taille (cm), et les antécédents familiaux de cancer. Les analyses portant sur le cancer du sein tiennent également compte de : l'âge aux premières règles (avant 12 ans, 12 ans ou plus), l'âge au premier enfant (avant 30 ans, 30 ans ou plus), le statut ménopausique (ménopausée, non ménopausée), la prise de contraceptif oral et l'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause.

Par ailleurs, chaque modèle a été additionnellement ajusté sur des variables de confusion propres aux associations investiguées. Nous verrons plus en détail dans la suite du manuscrit les modèles de chaque analyse, leurs ajustements spécifiques ainsi que leurs analyses de sensibilité.

Tous les tests étaient bilatéraux, et une valeur de $P < 0,05$ a été considéré comme statistiquement significative. Le logiciel d'analyse statistique SAS ®, version 9.4 (SAS Institute) a été utilisé pour les analyses.

RESULTATS

I. APPORTS EN SUCRE, INDEX ET CHARGE GLYCEMIQUES ET RISQUE DE CANCER

A. Sucres totaux et ajoutés, types et sources de sucres

Rappel du contexte et des objectifs

La consommation excessive de sucre est désormais reconnue comme un facteur de risque clé pour l'obésité, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. En revanche, les données relatives aux associations sucre-cancer sont moins concluantes. Des données expérimentales suggèrent que les sucres pourraient jouer un rôle dans l'étiologie du cancer par le biais de l'obésité, mais aussi par des mécanismes inflammatoires et oxydatifs ou passant par de la résistance à l'insuline, et ce même en l'absence de prise de poids.

L'objectif était donc d'étudier les associations entre la consommation de sucre (total et ajouté) et le risque de cancer (au global, du sein et de la prostate), en tenant compte des types et des sources de sucre.

1. Méthodes

Les associations entre la consommation de sucres (sucres totaux et ajoutés, chaque type de sucre et les sucres de chaque groupe d'aliments sucrés) et le risque de cancer (toutes localisations et sein, prostate, colorectal et poumon [les principaux cancers en France (316) et dans la cohorte], et les cancers liés à l'obésité) ont été étudiées à l'aide de modèles à risques proportionnels de Cox. Les rapports de risque (ou *Hazard Ratios*, HR) et les intervalles de confiance à 95 % ont été estimés avec le quartile 1 comme catégorie de référence. Le *P*-de-tendance a été obtenu en utilisant le score ordinal des quartiles (1, 2, 3, 4). Pour toutes les covariables, à l'exception de l'activité physique, moins de 5 % des valeurs étaient manquantes. Ces dernières ont donc été imputées au mode (pour les variables catégorielles) ou à la médiane (pour les variables continues) et une catégorie « donnée manquante » a été créée pour l'activité physique pour laquelle les données étaient manquantes pour 14 % des participants. La méthode des imputations multiples par équation en chaîne a également été testée dans un modèle de sensibilité. Les modèles principaux étaient ajustés pour l'âge (en échelle de temps), l'IMC (kg/m^2), la taille, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'éducation et les apports quotidiens en énergie (sans alcool), alcool, sodium, acides gras saturés, fibres et les régimes

alimentaires « sain » et « occidental » obtenus par analyse en composantes principales (détaillée dans l'Annexe 1, *Supplementary Method 2*). Les modèles de cancer du sein étaient additionnellement ajustés sur l'âge aux premières règles, l'âge au premier enfant, le nombre d'enfants biologiques, le statut ménopausique et la prise de contraceptifs oraux et de traitements hormonaux de la ménopause. Les modèles investiguant les associations liées aux sources alimentaires des sucres ou aux types de sucres spécifiques étaient également ajustés sur le total des apports en sucres provenant d'autres sources ou d'autres types de sucre.

Étant donné que l'étiologie du cancer du sein et ses facteurs de risque peuvent être différents selon le statut ménopausique, notamment en raison de l'évolution des hormones sexuelles, les analyses pour le cancer du sein ont également investigué un modèle « préménopause » et un modèle « postménopause ». Les femmes contribuaient alors à ces modèles respectifs jusqu'à leur âge à la ménopause au plus tard et à partir de leur âge à la ménopause au plus tôt.

En outre, chaque fois qu'une association entre la consommation de sucre et une localisation de cancer a été observée, des analyses de médiation ont été effectuées selon la méthode proposée par Lange et al. (317) pour évaluer la médiation de cette association par l'IMC.

Une série d'analyses de sensibilité a été réalisée pour évaluer la robustesse des résultats des associations entre les apports en sucre et le risque de cancer. Des ajustements supplémentaires pour le nombre de cigarettes fumées (en paquet-année) et pour des apports spécifiques en nutriments et/ou groupes d'aliments ont été testés (oméga-3, vitamine D, viande rouge/transformée, aliments ultra-transformés, fruits et légumes, produits laitiers et fruits de mer). Pour le cancer colorectal, des ajustements et stratifications pour les facteurs de risque reconnus ont été testés (apports en céréales complètes, en viande rouge/transformée, en produits laitiers (6) et l'utilisation d'aspirine (318)). Des modèles restrictifs sur la sélection de la population étudiée ont également été testés : exclusion des cas de cancers diagnostiqués pendant les deux premières années de suivi (afin de limiter le biais de causalité inverse), restriction de la population aux participants avec au moins quatre enregistrements alimentaires de 24 heures pendant les deux premières années de suivi, exclusion des participants avec une prévalence de diabète de type 2, d'hypercholestérolémie ou de triglycéridémie, exclusion des participants avec un diabète de type 2 prévalent ou incident et stratification de la population sur l'âge (<45 ans, ≥45 ans) ont également été conduites. Par ailleurs, l'une des hypothèses de mécanismes sous-jacents étant basée sur le statut pondéral et son évolution des modèles stratifiés sur l'IMC (<25 kg/m^2, ≥25 kg/m^2), sans ajustement sur l'IMC, ajusté sur l'IMC en variable dépendante du

temps, et ajusté sur le pourcentage de prise de poids au cours du suivi (variable binaire : <5 % de prise de poids, ≥5 % de prise de poids) ont également été réalisés.

2. Caractéristiques descriptives

Au total, 101 279 participants (78,7 % de femmes et 21,3 % d'hommes) ont été inclus dans les analyses. L'âge moyen au début de l'étude était de 42,2 ans (± 14,5 ans). Le nombre d'enregistrements alimentaires de 24 heures médian était de 5. Le Tableau 10 montre les caractéristiques de base de la population étudiée par quartiles de consommation de sucre total. Par rapport au premier quartile (comparaisons descriptives non ajustées), les participants du quartile le plus élevé avaient tendance à être plus jeunes, à avoir un niveau d'éducation plus élevé et être non-fumeurs. Ils avaient un IMC plus faible, un niveau d'activité plus élevé et étaient moins susceptibles d'avoir des antécédents familiaux de cancer. Ils consommaient moins d'alcool et avaient des apports plus élevés en énergie, acides gras saturés, sodium et fibres.

La moyenne d'apport en sucre sur l'ensemble de la population était de 92,8 ± 33,2 grammes par jour. En moyenne, 19,6 % des apports énergétiques quotidiens (19,9 % chez les femmes et 18,3 % chez les hommes) provenaient de la consommation de sucre. Les sucres libres (selon la définition de l'OMS) contribuaient à 9,0 % des apports énergétiques (9,1 et 8,5 % chez les femmes et les hommes, respectivement). Fait notable, 81,3 % des participants dépassaient la limite de 5 % de l'apport énergétique provenant des sucres libres recommandée par l'OMS.

Les contributions relatives de chaque source alimentaire et de chaque type de sucre à l'apport en sucre sont présentées dans les Figure 8 et Figure 9, respectivement. Les produits sucrés, les fruits, les boissons sucrées et les biscuits, gâteaux et pâtisseries étaient les principales sources de sucre dans l'alimentation, leurs contributions respectives étant de 24, 22, 11 et 10 % (Figure 8.a). Concernant les sucres ajoutés, plus de la moitié était apportée par les produits sucrés (53 %), les biscuits, gâteaux et pâtisseries contribuaient à 23 % des consommations de sucres ajoutés, les desserts lactés 11 % et les boissons sucrées 9 % (Figure 8.b). Le saccharose représentait 49 % de l'apport en sucre, suivi du fructose (20 %) et du glucose (17 %) (Figure 9).

Tableau 10. Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion, NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (n = 101 279) – étude des associations entre consommation de sucre et risque de cancer

		Quartiles sexe-spécifiques de l'apport en sucre[1]				
Caractéristiques	**Tous les participants**	**1**	**2**	**3**	**4**	***P-valeur*[2]**
Nombre participants	101 279	25 319	25 320	25 321	25 319	-
Age, années, moyenne (ET)	42,23 (14,45)	44,16 (14,46)	43,31 (14,46)	41,85 (14,44)	39,61 (14,03)	<0,0001
Femmes	79 742 (78,73)	19 935 (78,74)	19 936 (78,74)	19 936 (78,73)	19 935 (78,74)	-
Taille, cm, moyenne (ET)	166,74 (8,05)	165,80 (8,05)	166,24 (7,97)	167,02 (7,96)	167,90 (8,04)	<0,0001
Indice de masse corporelle, kg/m², moyenne (ET)	23,67 (4,46)	24,30 (4,81)	23,69 (4,33)	23,39 (4,20)	23,30 (4,42)	<0,0001
Antécédents familiaux de cancer	37 550 (37,08)	9 938 (39,25)	9 722 (38,40)	9 215 (36,39)	8 675 (34,26)	<0,0001
Études supérieures :						
Non	17 279 (17,06)	5 657 (22,34)	4 450 (17,58)	3 822 (15,09)	3 350 (13,23)	<0,0001
Oui, <2 ans	17 311 (17,09)	4 496 (17,76)	4 238 (16,74)	4 253 (16,80)	4 324 (17,08)	<0,0001
Oui, ≥ 2 ans	66 689 (65,85)	15 166 (59,90)	16 632 (65,69)	17 246 (68,11)	17 645 (69,69)	<0,0001
Statut tabagique :						
Fumeur	17 516 (17,29)	6 109 (24,13)	4 167 (16,46)	3 766 (14,87)	3 474 (13,72)	<0,0001
Ancien fumeur	32 816 (32,40)	8 873 (35,04)	8 681 (34,29)	8 017 (31,66)	7 245 (28,61)	<0,0001
Non fumeur	50 947 (50,30)	10 337 (40,83)	12 472 (49,26)	13 538 (53,47)	14 600 (57,66)	<0,0001
Niveau d'activité physique IPAQ[3] :						
Elevé	28 154 (27,80)	6 876 (27,16)	6 986 (27,59)	6 915 (27,31)	7 377 (29,14)	<0,0001
Modéré	37 587 (37,11)	8 898 (35,14)	9 406 (37,15)	9 790 (38,66)	9 493 (37,49)	<0,0001
Faible	21 422 (21,15)	5 703 (22,52)	5 425 (21,43)	5 239 (20,69)	5 055 (19,97)	<0,0001
Donnée manquante	14 116 (13,94)	3 842 (15,17)	3 503 (13,83)	3 377 (13,34)	3 394 (13,40)	<0,0001
Nombre d'enfants biologiques, moyenne (ET)	1,29 (1,24)	1,37 (1,23)	1,34 (1,23)	1,28 (1,24)	1,17 (1,24)	<0,0001
Statut ménopausique, oui	22 555 (28,28)	6 492 (32,57)	6 084 (30,52)	5 505 (27,61)	4 474 (22,44)	<0,0001
Utilisation de traitement hormonal de la ménopause, oui[4]	4 011 (5,03)	1 051 (5,27)	1 117 (5,60)	1 009 (5,06)	834 (4,18)	<0,0001
Utilisation d'un mode de contraception oral[5]	22 475 (28,18)	5 087 (25,52)	5 468 (27,43)	5 790 (29,04)	6 130 (30,75)	<0,0001
Apport énergétique sans alcool, kcal/j, moyenne (ET)	1 850,25 (452,08)	1 536,69 (345,35)	1 746,12 (332,94)	1 909,52 (357,17)	2 208,69 (467,64)	<0,0001
Consommation d'alcool, g/j, moyenne (ET)	7,75 (11,80)	9,81 (14,41)	7,93 (11,49)	7,16 (10,52)	6,09 (9,95)	<0,0001
Apport en acides gras saturés, g/j, moyenne (ET)	33,29 (12,13)	28,25 (10,26)	31,59 (10,36)	34,31 (11,07)	38,99 (13,83)	<0,0001
Apport en sodium, mg/j, moyenne (ET)	2 718,87 (885,31)	2 534,77 (871,77)	2 663,64 (829,44)	2 758,92 (841,24)	2 918,17 (949,36)	<0,0001

Apport en fibres, g/j, moyenne (ET)	19,46 (7,20)	15,67 (5,47)	18,58 (5,85)	20,36 (6,45)	23,23 (8,46)	<0,0001
Apport en glucides, g/j, moyenne (ET)	198,65 (57,56)	148,46 (39,12)	183,11 (36,13)	208,53 (38,61)	254,51 (54,29)	<0,0001
Apport en sucre, g/j, moyenne (ET)	92,84 (33,21)	55,57 (12,48)	80,68 (7,21)	99,80 (8,94)	135,31 (27,10)	<0,0001
Apport en sucres ajoutés, g/j, moyenne (ET)	38,70 (23,81)	19,48 (10,95)	31,53 (12,98)	41,56 (15,46)	62,23 (27,54)	<0,0001
Apports de chaque type de sucre, g/j, moyennes (ET)						
Sucrose	46,20 (21,93)	25,39 (9,58)	39,02 (9,98)	49,85 (11,94)	70,52 (22,37)	<0,0001
Fructose	18,37 (9,56)	11,36 (4,95)	16,26 (5,79)	19,76 (7,08)	26,09 (11,94)	<0,0001
Glucose	16,16 (7,96)	10,28 (4,26)	14,25 (4,68)	17,23 (5,63)	22,89 (9,86)	<0,0001
Lactose	10,45 (7,21)	7,17 (5,42)	9,55 (6,08)	11,25 (6,78)	13,82 (8,49)	<0,0001
Maltose	2,37 (2,35)	2,22 (2,98)	2,25 (2,13)	2,37 (2,05)	2,63 (2,10)	<0,0001
Galactose	0,22 (0,31)	0,17 (0,28)	0,20 (0,28)	0,23 (0,30)	0,27 (0,36)	<0,0001
Apports en sucre par groupes d'aliment, g/j, moyennes (ET)						
Sucres des fruits	19,98 (16,57)	11,80 (9,34)	17,94 (11,60)	21,77 (13,85)	28,40 (23,23)	<0,0001
Sucres des produits laitiers	8,5 (7,63)	6,03 (6,05)	7,93 (6,78)	9,23 (7,48)	11,02 (8,99)	<0,0001
Sucres des desserts	5,55 (7,54)	3,15 (5,15)	4,94 (6,50)	6,08 (7,35)	8,00 (9,61)	<0,0001
Sucres des céréales de petit déjeuner	1,66 (3,99)	0,77 (2,44)	1,39 (3,42)	1,90 (4,12)	2,57 (5,21)	<0,0001
Sucres des biscuits, gâteaux et pâtisseries	9,72 (10,67)	5,21 (6,18)	8,09 (7,97)	10,47 (9,66)	15,10 (14,41)	<0,0001
Sucres des boissons sucrées	10,14 (13,40)	4,45 (6,68)	7,61 (8,98)	10,74 (11,15)	17,76 (19,27)	<0,0001
Sucres des produits sucrés	22,60 (16,95)	11,12 (8,57)	18,48 (10,70)	24,54 (13,03)	36,27 (21,25)	<0,0001

Les valeurs sont des chiffres (pourcentages), sauf indication contraire.

ET : écart-type. IPAQ : International Physical Activity Questionnaire, 1 kcal = 4.18 kJ = 0.00418 MJ.

[1] Quartiles de consommation de sucre en fonction du sexe ; les seuils des quartiles en fonction du sexe étaient de 78,5, 100,7 et 125,8 g/j chez les hommes et de 69,0, 87,0 et 107,0 g/j chez les femmes.

[2]Les *P*-valeurs pour la comparaison brute entre les quartiles de consommation de sucre total par sexe, par analyse de variance ou test du χ^2.

[3] Disponible pour 87 163 participants, classés dans les catégories élevé, modéré et faible selon les directives de l'IPAQ.

[4]Chez les femmes ménopausées.

[5]Chez les femmes non-ménopausées.

Figure 8. Contributions relatives de chaque groupe d'aliments sucrés à la consommation de sucres totaux et ajoutés (%), NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (*n* = 101 279)

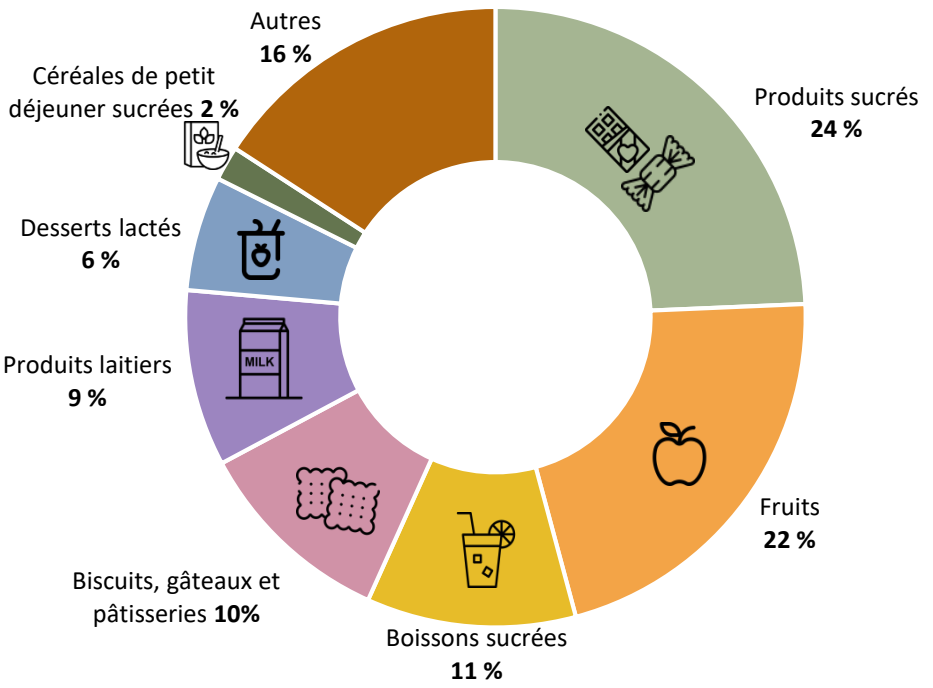


Fig 8.a | Contribution relative de chaque groupe d'aliments sucrés à la consommation totale de sucre

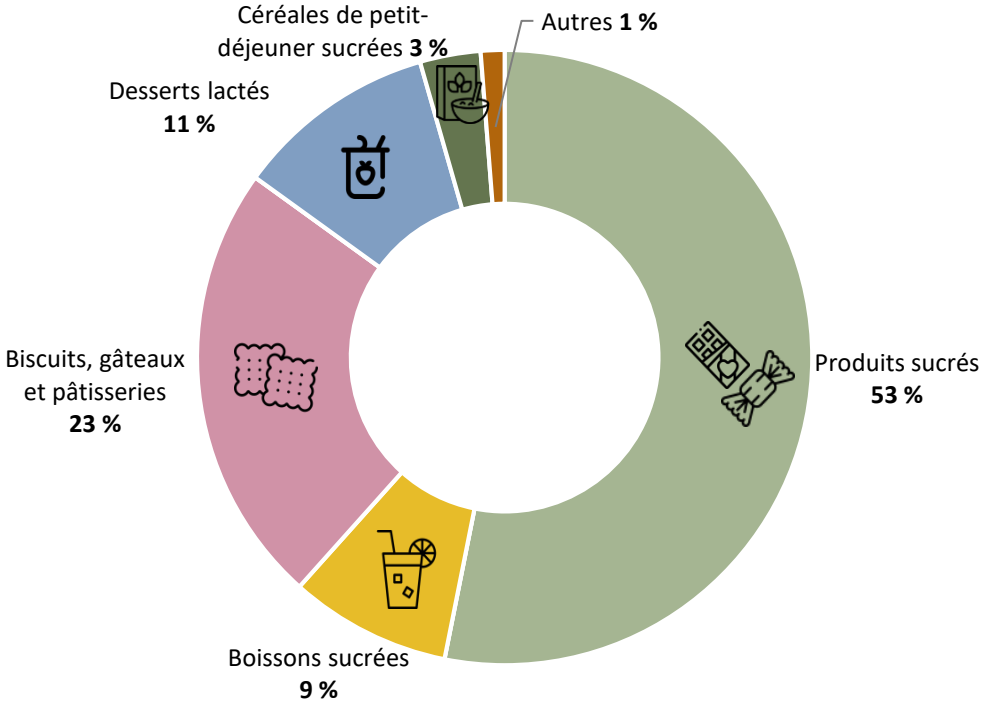
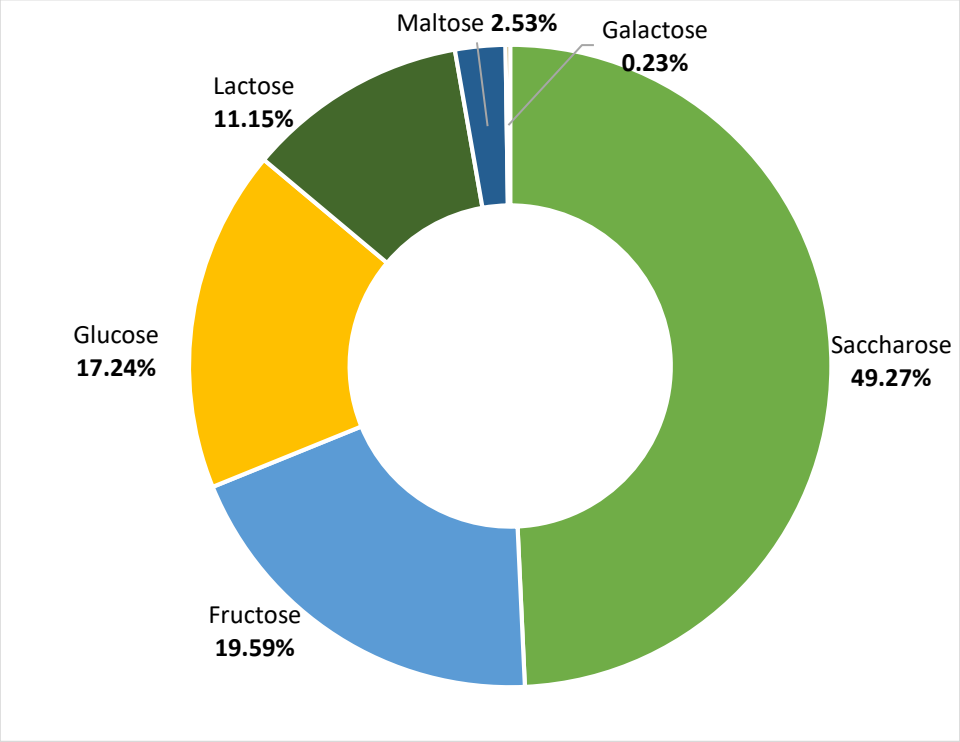


Fig 8.b | Contribution relative de chaque groupe d'aliments sucrés à la consommation de sucres ajoutés

Figure 9. Contribution relative de chaque type de sucre à l'apport total en sucre (%), NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (*n* = 101 279)



3. Associations entre les apports en sucre et le risque de cancer

Au cours du suivi (555 386 personnes-années, durée médiane du suivi 5,9 ans, intervalle interquartile 2,7-8,3 ans), 2503 cas de cancer ont été diagnostiqués (dont 323 cas de cancer de la prostate et 783 cas de cancer du sein, 324 chez les femmes non-ménopausées et 459 chez les femmes ménopausées). L'âge moyen (± écart-type) au moment du diagnostic était de 58,9 ± 12,0 ans. Le Tableau 11 montre les associations entre les apports en sucres totaux et ajoutés et le risque de cancer.

a) *Sucres simples et sucres ajoutés*

La consommation de sucre était associée à un risque accru de cancer global (HR pour le quartile 4 par rapport au quartile 1 = 1,17 ; IC à 95 % = 1,00-1,37 ; *P*-de-tendance = 0,02). Cependant, cette association était principalement due au cancer du sein ($HR_{Q4\ vs.\ Q1}$ = 1,51 [1,14-2,00] *P* = 0,0007). En effet, le cancer de la prostate n'était pas associé à la consommation de sucre (Tableau 11), pas plus que le cancer en général sans le cancer du sein ($HR_{Q4\ vs.\ Q1}$ = 1,03 [0,85-1,25] *P* = 0,6). La consommation de sucres ajoutés était associée à un risque accru de cancer du sein ($HR_{Q4\ vs.\ Q1}$ = 1,47 [1,12-1,91] *P* = 0,02). Les associations étaient plus spécifiquement suggérées pour le cancer du sein avant la ménopause ($HR_{Q4\ vs.\ Q1}$ = 1,95 [1,24-3,06] *P* = 0,002

pour les sucres totaux et HR $_{Q4\ vs.\ Q1}$ = 1,41 [0,93-2,14] *P* = 0,05 pour les sucres ajoutés), alors que pour le cancer du sein après la ménopause, des tendances similaires mais non statistiquement significatives ont été suggérées (Tableau 11). Aucune association n'a été détectée pour les cancers du poumon et ceux liés à l'obésité, et une association inverse a été suggérée pour le cancer colorectal et les sucres ajoutés, mais elle était basée sur un nombre très limité de cas. En outre, des analyses plus poussées ont révélé que cette association devenait non significative lorsque les modèles étaient spécifiquement ajustés pour les facteurs de risque reconnus du cancer colorectal (c'est-à-dire l'utilisation d'aspirine et les apports en viande rouge, viande transformée, céréales complètes et produits laitiers) (Annexe 1, *Supplementary Table 2*). De plus, l'association a totalement disparu (*P* = 0,5) lorsque les analyses ont été menées chez les participants âgés de ≥ 45 ans (représentant 170 des 182 cas de cancer colorectal).

Tableau 11. Associations entre la consommation de sucres totaux et ajoutés et le risque de cancer, NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (*n* = 101 279)

			Quartiles sexe-spécifiques de l'apport total[1] et ajouté[2] en sucre				
Localisation de cancer	**Exposition**		**1**	**2**	**3**	**4**	***P-de-tendance***
Tous cancers	Sucres totaux	Participants/Cas incidents	25 319/622	25 320/657	25 321/673	25 319/551	
		HR (IC à 95 %)	1	1,06 (0,94–1,19)	1,17 (1,03–1,33)	1,17 (1,00–1,37)	0,02
	Sucres ajoutés	Participants/Cas incidents	25 319/748	25 320/698	25 321/614	25 319/443	
		HR (IC à 95 %)	1	1,01 (0,91–1,12)	1,05 (0,93–1,18)	1,05 (0,90–1,23)	0,4
Cancer du sein	Sucres totaux	Participants/Cas incidents	19 935/170	19 936/191	19 936/227	19 935/195	
		HR (IC à 95 %)	1	1,10 (0,89–1,37)	1,43 (1,14–1,80)	1,51 (1,14–2,00)	0,0007
	Sucres ajoutés	Participants/Cas incidents	19 935/203	19 936/226	19 936/182	19 935/172	
		HR (IC à 95 %)	1	1,16 (0,95–1,42)	1,09 (0,87–1,37)	1,47 (1,12–1,91)	0,02
Cancer du sein avant la ménopause	Sucres totaux	Participants/Cas incidents	15 159/62	15 159/81	15 160/96	15 159/85	
		HR (IC à 95 %)	1	1,31 (0,93–1,87)	1,75 (1,21–2,53)	1,95 (1,24–3,06)	0,002
	Sucres ajoutés	Participants/Cas incidents	15 159/80	15 159/75	15 160/90	15 159/79	
		HR (IC à 95 %)	1	0,97 (0,69–1,34)	1,27 (0,90–1,79)	1,41 (0,93–2,14)	0,05
Cancer du sein après la ménopause	Sucres totaux	Participants/Cas incidents	6 719/99	6 719/110	6 719/125	6 719/125	
		HR (IC à 95 %)	1	1,08 (0,81–1,43)	1,23 (0,91–1,65)	1,32 (0,93–1,89)	0,09
	Sucres ajoutés	Participants/Cas incidents	6 719/87	6 719/139	6 719/111	6 719/122	
		HR (IC à 95 %)	1	1,53 (1,16–2,02)	1,24 (0,92–1,69)	1,52 (1,08–2,14)	0,09
Cancer de la prostate	Sucres totaux	Participants/Cas incidents	5 384/85	5 384/86	5 385/83	5 384/69	
		HR (IC à 95 %)	1	0,96 (0,70–1,33)	1,01 (0,70–1,43)	1,04 (0,66–1,64)	0,8
	Sucres ajoutés	Participants/Cas incidents	5 384/108	5 384/91	5 385/75	5 384/49	
		HR (IC à 95 %)	1	0,87 (0,65–1,17)	0,85 (0,61–1,19)	0,82 (0,54–1,26)	0,3
Cancer colorectal	Sucres totaux	Participants/Cas incidents	25 319/57	25 320/62	25 321/36	25 319/27	
		HR (IC à 95 %)	1	1,14 (0,77–1,68)	0,76 (0,47–1,24)	0,75 (0,41–1,39)	0,2
	Sucres ajoutés	Participants/Cas incidents	25 319/72	25 320/54	25 321/40	25 319/16	
		HR (IC à 95 %)	1	0,83 (0,57–1,21)	0,75 (0,49–1,17)	0,46 (0,24–0,88)	0,03
Cancer des poumons	Sucres totaux	Participants/Cas incidents	25 319/43	25 320/32	25 321/28	25 319/19	
		HR (IC à 95 %)	1	0,95 (0,58–1,55)	1,04 (0,60–1,83)	1,00 (0,48–2,06)	0,9

	Sucres ajoutés	Participants/Cas incidents	25 319/46	25 320/36	25 321/23	25 319/17	
		HR (IC à 95 %)	1	1,01 (0,64–1,59)	0,84 (0,48–1,47)	1,01 (0,50–2,03)	0,8
Cancers liés à l'obésité	Sucres totaux	Participants/Cas incidents	25 319/340	25 320/350	25 321/349	25 319/273	
		HR (IC à 95 %)	1	1,03 (0,88–1,21)	1,14 (0,96–1,36)	1,15 (0,92–1,43)	0,1
	Sucres ajoutés	Participants/Cas incidents	25 319/439	25 320/384	25 321/297	25 319/192	
		HR (IC à 95 %)	1	0,97 (0,84–1,12)	0,93 (0,79–1,10)	0,94 (0,76–1,16)	0,4

HR : *hazard ratios* (rapport de risque) cause spécifique, IC : Intervalle de confiance.

Les durées médianes du suivi pour le cancer (toutes localisations), le cancer du sein et le cancer de la prostate étaient, respectivement, de 5,9, 5,8 et 6,0 ans. Les personnes-années étaient, respectivement égales à 555 386 ; 435 187 et 120 200.

Le modèle de Cox a été ajusté pour (= modèle principal) l'âge (en échelle de temps), le sexe (sauf pour les cancers du sein et de la prostate), l'indice de masse corporelle (en continu, kg/m²), la taille (continue, cm), l'activité physique (variable IPAQ: élevée, modérée, faible, valeur manquante), le tabagisme (jamais, ancien, actuel), le niveau d'éducation (avant le baccalauréat, < bac+2, ≥ bac+2), nombre d'enregistrements alimentaires de 24 heures (continu), antécédents familiaux de cancer (oui, non), apport énergétique sans alcool (variable continue : kcal/j), consommation d'alcool (continue, g/j), apports en (variables continues, g/j) : sodium, acides gras saturés, fibres ; et modèles alimentaires "sains" et "occidentaux" (variables continues, dérivées par analyse en composantes principales).

Les modèles de cancer du sein ont également été ajustés pour : l'âge aux premières règles (< 12 ans, ≥ 12 ans), l'âge au premier enfant (pas d'enfant, avant 30 ans, 30 ans et plus), le nombre d'enfants biologiques (continu), le statut ménopausique (ménopausée, non ménopausée), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non), le traitement hormonal de la ménopause (oui, non).

[1]Les seuils spécifiques au sexe pour les quartiles de sucres totaux étaient de 68,99, 87,01 et 107,03 g/j chez les femmes (70,04, 88,36 et 108,74 g/j chez les femmes non ménopausées et 67,27, 84,18 et 102,65 g/j chez les femmes ménopausées) et de 78,53, 100,68 et 125,79 g/j chez les hommes.

[2]Les seuils spécifiques au sexe pour les quartiles de sucres ajoutés étaient de 21,53, 33,96 et 48,83 g/j chez les femmes (23,52, 36,38 et 51,63 g/j chez les femmes non-ménopausées et 18,01, 28,37 et 40,86 g/j chez les femmes ménopausées) et de 25,10, 39,87 et 58,10 g/j chez les hommes.

Risques compétitifs détaillés en Annexe 1 *Table 2*.

b) *Types et sources de sucre*

Les types et sources de sucre ont été investigués pour le cancer du sein (tableaux 12 et 13). Les autres localisations ont également été étudiées et sont présentées en Annexe 1, *Supplementary Tables 3* et *4*.

Lorsque l'on se concentre sur les types de sucres spécifiques (Tableau 12 pour le cancer du sein), la consommation de saccharose est associée à un risque accru de cancer du sein ($HR_{Q4\ vs.\ Q1}$ = 1,36 [1,04-1,78] P = 0,01), tandis qu'aucune association significative n'a été suggérée pour le glucose, le fructose, le lactose, le galactose et le maltose (tous P > 0,1). Toutefois, la somme des sucres laitiers (c'est-à-dire lactose + galactose) était à la limite de la signification ($HR_{Q4\ vs.\ Q1}$ = 1,26 [1,00-1,58] P = 0,04).

Tableau 12. Associations entre la consommation de chaque type de sucre et le risque de cancer du sein, NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (n = 79 742)

		Quartiles d'apports en sucre par type de sucre[1]				
		1	**2**	**3**	**4**	***P***
Saccharose	Participants/Cas	19 935/210	19 936/197	19 936/208	19 935/168	
	HR (IC à 95 %)	1	0,95 (0,77-1,16)	1,19 (0,95-1,47)	1,36 (1,04-1,78)	0,01
Glucose	Participants/Cas	19 935/139	19 936/181	19 936/198	19 935/265	
	HR (IC à 95 %)	1	0,94 (0,74-1,18)	0,92 (0,72-1,17)	1,14 (0,87-1,50)	0,3
Fructose	Participants/Cas	19 935/145	19 936/176	19 936/229	19 935/233	
	HR (IC à 95 %)	1	0,84 (0,67-1,06)	0,93 (0,74-1,18)	0,88 (0,67-1,16)	0,6
Lactose	Participants/Cas	19 935/153	19 936/232	19 936/230	19 935/168	
	HR (IC à 95 %)	1	1,40 (1,14-1,73)	1,46 (1,19-1,81)	1,21 (0,96-1,52)	0,1
Galactose	Participants/Cas	19 935/118	19 936/208	19 936/217	19 935/240	
	HR (IC à 95 %)	1	1,19 (0,94-1,49)	1,06 (0,84-1,34)	1,26 (1,00-1,58)	0,1
Maltose	Participants/Cas	19 935/170	19 936/200	19 936/210	19 935/203	
	HR (IC à 95 %)	1	1,02 (0,83-1,26)	1,03 (0,83-1,27)	1,08 (0,86-1,35)	0,5

Le modèle de Cox a été ajusté pour l'âge (en échelle de temps), l'indice de masse corporelle (en continu, kg/m²), la taille (continue, cm), l'activité physique (variable IPAQ: élevée, modérée, faible, valeur manquante), le tabagisme (jamais, ancien, actuel), le niveau d'éducation (avant le baccalauréat, < bac+2, ≥ bac+2), nombre d'enregistrements alimentaires de 24 heures (continu), antécédents familiaux de cancer (oui, non), apport énergétique sans alcool (variable continue : kcal/j), consommation d'alcool (continue, g/j), apports en (variables continues, g/j) : sodium, acides gras saturés, fibres ; et modèles alimentaires "sains" et "occidentaux" (variables continues, dérivées par analyse en composantes principales), l'âge aux premières règles (< 12 ans, ≥ 12 ans), l'âge au premier enfant (pas d'enfant, avant 30 ans, 30 ans et plus), le nombre d'enfants biologiques (continu), le statut ménopausique (ménopausée, non ménopausée), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non), le traitement hormonal de la ménopause (oui, non).

Par ailleurs, tous les modèles ont été mutuellement ajustés pour les apports totaux en sucre autres que celui étudié.

[1]Les seuils pour les quartiles étaient les suivants : pour le saccharose 30,33, 42,10 et 55,92 g/j ; pour le glucose 10,53, 14,37 et 18,88 g/j ; pour le fructose 11,62, 16,34 et 21,88 g/j ; pour le lactose 5,27, 8,96 et 14,22 g/j ; pour le galactose 0,03, 0,11 et 0,29 g/j ; pour le maltose 1,10, 1,69 et 2,49 g/j.

Les associations entre la consommation de sucre par les sources alimentaires et le risque de cancer sont présentées dans le Tableau 13 pour le cancer du sein. En particulier, les sucres provenant des boissons sucrées (*P*-de-tendance = 0,002), produits laitiers (*P* = 0,01), desserts lactés (*P* = 0,02), sources alimentaires autres que les fruits (*P* = 0,0007), sources alimentaires solides (à l'exclusion des boissons sucrées, *P* = 0,003) et les sucres libres (*P* = 0,01) ont été associés à une augmentation du risque de cancer du sein.

Tableau 13. Associations entre la consommation de chaque type de sucre et le risque de cancer du sein, NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (*n* = 79 742)

		Quartiles d'apport en sucre par source[1]				
		1	2	3	4	*P*-de tendance
Sucre des produits sucrés	Participants/Cas incidents	19 935/175	19 936/195	19 936/205	19 935/208	
	HR (IC à 95 %)	1	1,01 (0,82–1,25)	1,05 (0,85–1,30)	1,14 (0,90–1,43)	0,3
Sucres des biscuits–gâteaux et pâtisseries	Participants/Cas incidents	19 935/182	19 930/231	19 937/228	19 940/142	
	HR (IC à 95 %)	1	1,13 (0,93–1,38)	1,31 (1,06–1,61)	1,15 (0,89–1,49)	0,09
Sucres des boissons	Participants/Cas incidents	19 933/186	19 929/246	19 946/211	19 934/140	
	HR (IC à 95 %)	1	1,08 (0,89–1,32)	1,25 (1,02–1,53)	1,38 (1,09–1,74)	0,002
Sucres des produits laitiers	Participants/Cas incidents	19 935/141	19 936/222	19 936/234	19 935/186	
	HR (IC à 95 %)	1	1,31 (1,06–1,63)	1,45 (1,17–1,79)	1,32 (1,05–1,65)	0,01
Sucres des céréales sucrées	Participants/Cas incidents	57 083/588	7 553/93	7 553/59	7 553/43	
	HR (IC à 95 %)	1	1,21 (0,97–1,51)	1,10 (0,84–1,45)	1,14 (0,82–1,60)	0,2
Sucres des desserts lactés	Participants/Cas incidents	31 412/252	16 144/202	16 077/167	16 109/162	
	HR (IC à 95 %)	1	1,06 (0,87–1,29)	1,12 (0,92–1,37)	1,29 (1,05–1,59)	0,02
Sucres des fruits	Participants/Cas incidents	19 935/118	19 936/171	19 936/239	19 935/255	
	HR (IC à 95 %)	1	0,94 (0,74–1,20)	1,05 (0,82–1,33)	1,04 (0,80–1,36)	0,5
Sucres de toutes sources sauf les fruits	Participants/Cas incidents	19 935/195	19 936/229	19 936/181	19 935/178	
	HR (IC à 95 %)	1	1,24 (1,02–1,52)	1,18 (0,94–1,49)	1,74 (1,33–2,28)	0,0007
Sucres de toutes sources sauf les boissons	Participants/Cas incidents	19 935/154	19 936/169	19 936/243	19 935/217	
	HR (IC à 95 %)	1	0,96 (0,77–1,21)	1,38 (1,10–1,73)	1,33 (1,01–1,73)	0,003
Sucres libres[2]	Participants/Cas incidents	19 935/208	19 936/224	19 936/180	19 935/171	
	HR (IC à 95 %)	1	1,13 (0,92–1,37)	1,08 (0,87–1,36)	1,50 (1,15–1,96)	0,01

Le modèle de Cox a été ajusté pour l'âge (en échelle de temps), l'indice de masse corporelle (en continu, kg/m²), la taille (continue, cm), l'activité physique (variable IPAQ: élevée, modérée, faible, valeur manquante), le tabagisme (jamais, ancien, actuel), le niveau d'éducation (avant le baccalauréat, < bac+2, ≥ bac+2), nombre d'enregistrements alimentaires de 24 heures (continu), antécédents familiaux de cancer (oui, non), apport énergétique sans alcool (variable continue : kcal/j), consommation d'alcool (continue, g/j), apports en (variables continues, g/j) : sodium, acides gras saturés, fibres ; et modèles alimentaires "sains" et "occidentaux" (variables continues, dérivées par analyse en

composantes principales), l'âge aux premières règles (< 12 ans, ≥ 12 ans), l'âge au premier enfant (pas d'enfant, avant 30 ans, 30 ans et plus), le nombre d'enfants biologiques (continu), le statut ménopausique (ménopausée, non ménopausée), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non), le traitement hormonal de la ménopause (oui, non).
Par ailleurs, tous les modèles ont été mutuellement ajustés pour les apports en sucre des autres sources alimentaires.
[1]Les seuils pour les quartiles de sucres provenant d'aliments sucrés étaient les suivants : pour les produits sucrés 10,24, 18,74 et 29,31 g/j ; pour les biscuits, gâteaux et pâtisseries 2,09, 6,83 et 13,76 g/j ; pour les boissons sucrées 0,02, 5,65 et 14,64 g/j ; pour les produits laitiers 2,68, 6,83 et 12,54 g/j ; pour les céréales sucrées 0,00, 2,55 et 5. 98 g/j ; pour les desserts lactés 0,00, 4,86 et 9,80 g/j ; pour les fruits 8,63, 16,67 et 26,37 g/j ; pour les groupes d'aliments sucrés hors fruits 35,33, 51,19 et 69,84 g/j ; pour les groupes d'aliments sucrés hors boissons 46,44, 61,89 et 79,30 g/j et pour les sucres libres 24,72, 38,53 et 55,08 g/j.
[2]Sucres libres : sucres ajoutés et naturellement présents dans les jus de fruits, concentrés de jus de fruits, miel et sirops (2).

Ajustements supplémentaires, modèles excluant les diabétiques (type 2, prévalents ou incidents) et analyses incluant les sous-déclarants n'ont pas modifié les résultats (cf. Annexe 1, *Supplementary Table 5*). Quelques associations sont devenues statistiquement non significatives, avec la stratification sur l'âge notamment. De même, les analyses de médiation n'ont pas suggéré un fort effet de médiation de l'association par l'IMC (Tableau 14).

Tableau 14. Associations entre la consommation de sucre et le risque de cancer – analyse de médiation par l'IMC, NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (*n* = 101 279)

Localisation de cancer	Quartiles sexe-spécifiques de l'apport total et ajouté en sucre[1]			
	1	2	3	4
Tous cancers				
Participants	25 319	25 320	25 321	25 319
Cas incidents	622	657	673	551
Effet direct HR (IC à 95 %)	1,00	1,05 (0,99–1,12)	1,17 (1,10–1,25)	1,17 (1,08–1,27)
Effet indirect via le statut pondéral[2]	1,00	1,00 (0,94–1,05)	0,99 (0,94–1,05)	0,99 (0,94–1,05)
Effet total	1,00	1,05 (0,94–1,18)	1,17 (1,03–1,33)	1,16 (0,99–1,36)
Proportion de l'effet total médié par le statut pondéral		-8,10 %	-5,02 %	-5,92 %
Cancer du sein				
Participants	19 935	19 936	19 936	19 935
Cas incidents	170	191	227	195
Effet direct HR (IC à 95 %)	1,00	1,09 (0,98–1,22)	1,42 (1,26–1,60)	1,50 (1,30–1,73)
Effet indirect via le statut pondéral[2]	1,00	1,00 (0,91–1,10)	1,00 (0,90–1,10)	1,00 (0,90–1,10)
Effet total	1,00	1,10 (0,89–1,37)	1,43 (1,14–1,80)	1,51 (1,14–2,00)
Proportion de l'effet total médié par le statut pondéral		-0,22 %	-0,58 %	-0,48 %

HR : *hazard ratios* (rapport de risque) cause spécifique, IC : Intervalle de confiance.

Les durées médianes du suivi pour le cancer (toutes localisations) et le cancer du étaient, respectivement, de 5,9 et 5,8 ans. Les personnes-années étaient, respectivement égales à 555 386 et 435 187.

Le modèle de Cox a été ajusté pour (= modèle principal) l'âge (en échelle de temps), le sexe (sauf pour les cancers du sein et de la prostate), la taille (continue, cm), l'activité physique (variable IPAQ : élevée, modérée, faible, valeur manquante), le tabagisme (jamais, ancien, actuel), le niveau d'éducation (avant le baccalauréat, < bac+2, ≥ bac+2), nombre d'enregistrements alimentaires de 24 heures (continu), antécédents familiaux de cancer (oui, non), apport énergétique sans alcool (variable continue : kcal/j), consommation d'alcool (continue, g/j), apports en (variables continues, g/j) : sodium, acides gras saturés, fibres ; et modèles alimentaires "sains" et "occidentaux" (variables continues, dérivées par analyse en composantes principales).

Les modèles de cancer du sein ont également été ajustés pour : l'âge aux premières règles (< 12 ans, ≥ 12 ans), l'âge au premier enfant (pas d'enfant, avant 30 ans, 30 ans et plus), le nombre d'enfants biologiques (continu), le statut ménopausique (ménopausée, non ménopausée), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non), le traitement hormonal de la ménopause (oui, non).

[1]Les seuils spécifiques au sexe pour les quartiles de sucres totaux étaient de 68,99, 87,01 et 107,03 g/j chez les femmes (70,04, 88,36 et 108,74 g/j chez les femmes non ménopausées et 67,27, 84,18 et 102,65 g/j chez les femmes ménopausées) et de 78,53, 100,68 et 125,79 g/j chez les hommes.

Les seuils spécifiques au sexe pour les quartiles de sucres ajoutés étaient de 21,53, 33,96 et 48,83 g/j chez les femmes (23,52, 36,38 et 51,63 g/j chez les femmes non-ménopausées et 18,01, 28,37 et 40,86 g/j chez les femmes ménopausées) et de 25,10, 39,87 et 58,10 g/j chez les hommes.

[2] Analyses de la médiation par le statut pondéral (poids normal, surpoids, obésité) réalisées selon la méthode proposée par Lange et al. (317)

Principaux résultats et conclusion de l'étude

Les analyses menées dans la cohorte NutriNet-Santé sur 101 279 participants suggéraient que l'apport total en sucre était associé à un risque de cancer (toutes localisations) plus élevé (*n* = 2503 cas ; $HR_{\text{pour le quartile 4 par rapport au quartile 1}}$: 1,17 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,00-1,37 ; *P*-de-tendance = 0,02). Les risques de cancer du sein étaient accrus (*n* = 783 cas ; $HR_{\text{Q4 vs. Q1}}$ = 1,51 [1,14-2,00] *P*-de-tendance = 0,0007). Les résultats sont restés significatifs lorsque la prise de poids au cours du suivi a été prise en compte dans les ajustements. En outre, des associations significatives avec le risque de cancer ont également été suggérées pour les sucres ajoutés, les sucres libres, le saccharose, les sucres provenant des desserts lactés, des produits laitiers et des boissons sucrées (*P*-de-tendance ≤ 0,01).

Ces résultats suggèrent que les sucres peuvent représenter un facteur de risque modifiable pour la prévention du cancer (du sein en particulier), contribuant ainsi aux débats actuels sur la mise en place d'une taxe sur le sucre, de la réglementation du marketing sur les produits sucrés et d'autres politiques liées au sucre.

B. Index et charge glycémiques

Rappel du contexte et des objectifs

De plus en plus de données suggèrent qu'un index ou une charge glycémique élevés de l'alimentation pourraient représenter de potentiels facteurs de risque pour différents troubles métaboliques (comme le diabète de type 2 ou les maladies cardiovasculaires). Mais le niveau de preuve reste limité concernant le risque de cancer. Toutefois, les données mécanistiques suggèrent que la consommation d'aliments à index glycémique élevé pourrait contribuer à la cancérogenèse. L'élévation des niveaux de glucose dans le sang, la résistance à l'insuline ou encore des mécanismes liés à l'obésité pourraient être impliqués dans ces associations.

Ainsi, notre objectif était d'étudier les associations entre l'index glycémique, la charge glycémique de l'alimentation et le cancer.

1. Méthodes

Les associations entre l'IG de l'alimentation, la CG de l'alimentation, la contribution des aliments à IG faible et moyen/élevé à l'apport en énergie et en glucides et le risque d'incidence de cancer (toutes localisations, sein, prostate et colorectal) ont été étudiées par des modèles de Cox multi-ajustés. Les rapports de risque (HR) et les intervalles de confiance à 95 % ont été estimés pour les expositions codées en quintiles spécifiques à chaque sexe (le 1er quintile représentant la catégorie de référence). Le *P*-de-tendance a été obtenu en utilisant le score ordinal des quintiles (1, 2, 3, 4, 5). Les données manquantes ont été traitées par la méthode des imputations multiples par équations en chaîne (319) (20 jeux de données imputés) pour les covariables suivantes : statut tabagique, niveau d'éducation, activité physique, profession, revenu, prévalence de dyslipidémie, IMC, âge au premier enfant, âge aux premières règles, nombre d'enfants biologiques, statut ménopausique, âge à la ménopause et traitement hormonal de la ménopause. En plus des variables d'ajustement communes à toutes les analyses sur le cancer (i.e., âge, sexe, IMC, taille, antécédents familiaux de cancer, activité physique, statut tabagique, niveau d'éducation, nombre d'enregistrements alimentaires de 24 heures, apport énergétique et consommations d'alcool, sodium acides gras saturés et fibres), les modèles étaient ajustés sur les consommations de groupes d'aliments dont le rôle dans le développement du cancer a été suggéré (6) : fruits et légumes, céréales complètes, viande, produits de la mer et produits laitiers. Les analyses portant sur le cancer du sein étaient additionnellement ajustées sur les facteurs de confusion qui lui sont propres (âge aux premières règles, âge au premier

enfant, nombre d'enfants, statut ménopausique, contraceptifs oraux et traitement hormonal de la ménopause). Les associations ont également été explorées chez les femmes non ménopausées et chez les femmes ménopausées, séparément. Les femmes ont contribué en temps-personne au modèle préménopause jusqu'à leur âge à la ménopause et au modèle postménopause à partir de leur âge à la ménopause.

De nombreuses analyses de sensibilité ont été conduites afin d'évaluer la robustesse des résultats. Dans l'objectif de limiter les facteurs de confusion résiduels potentiels, des ajustements supplémentaires ont été testés pour les modes d'alimentation « sain » et « occidental » (au lieu des groupes d'aliments individuels), le nombre de cigarettes fumées (en paquets-années), l'apport en glucides et la prévalence d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycéridémie. En outre, dans la cadre d'analyse exploratoire, il a été vérifié si les associations étaient modifiées (affaiblies ou annulées) par la prise en compte de paramètres potentiellement impliqués dans la voie causale (i.e., pourcentage de prise de poids au cours du suivi, exclusion des participants présentant une incidence de diabète). Les interactions entre les variables d'exposition et l'IMC et l'âge ont été testées et des analyses stratifiées sur l'IMC (< 25 kg/m², ≥ 25 kg/m²) et sur l'âge (< 45 ans, ≥ 45 ans) ont été réalisées. La restriction de la population aux participants ayant au moins quatre enregistrements alimentaires de 24 heures a été effectuée pour tester une influence potentielle de la précision des estimations de l'exposition alimentaire sur les résultats. Enfin, l'exclusion des cas de cancer diagnostiqués au cours des deux premières années de suivi a également été testée afin de limiter les biais de causalité inverses.

2. Caractéristiques descriptives

Au total, 103 020 participants (79,1 % de femmes) ont été inclus dans les analyses. L'âge moyen au départ était de 41,9 ans (écart-type = 14,4). Le nombre moyen d'enregistrements alimentaires sur 24 heures était de 5,5 (écart-type = 3,0). Les caractéristiques de la population à l'inclusion ont été examinées en fonction des quintiles de charge glycémique de l'alimentation. Comme le montre le Tableau 15, les participants du quintile le plus élevé avaient tendance à être plus jeunes, non fumeurs, avec un niveau d'éducation plus élevé. Ils avaient des apports plus élevés en énergie, acides gras saturés, sodium, fibres, fruits et légumes, céréales complètes et produits laitiers, et des apports plus faibles en viande et produits de la mer.

Comme représenté par l'histogramme en Figure 10, parmi les items alimentaires de la table de composition NutriNet-Santé, ceux ayant l'index glycémique le plus élevé étaient le riz blanc

(IG = 76,0), le miel (IG = 74,0) et les céréales pour petit-déjeuner (IG = 73,4). Le pain a contribué à 27,0 % de la charge glycémique de l'alimentation, les aliments sucrés (comme les gâteaux, biscuits ou pâtisseries) à 26,5 %, les féculents (tels que le riz les pâtes ou les tubercules) à 11,1 % et les fruits frais à 8,2 % (Figure 11).

Tableau 15. Caractéristiques de la population étudiée à l'inclusion, NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (n = 103 020)[1] – étude des associations entre index et charge glycémiques de l'alimentation et risque de cancer

Caractéristiques	Tous les participants	Quintiles sexe-spécifiques de la charge glycémique[2]				
		1	2	3	4	5
Nombre de participants	103 020	20 603	20 604	20 605	20 604	20 604
Age, années*	41,85 (14,40)	44,84 (14,68)	43,16 (14,60)	41,7 (14,43)	40,37 (14,07)	39,16 (13,50)
Femmes	81 526 (79,14)	16 305 (79,14)	16 305 (79,14)	16 306 (79,14)	16 305 (79,14)	16 305 (79,14)
Temps de suivi, années*	6,84 (2,99)	6,61 (3,08)	6,87 (2,96)	6,93 (2,96)	6,96 (2,94)	6,85 (3,01)
Nombre de R24*	5,53 (3,03)	4,79 (2,80)	5,63 (3,08)	5,84 (3,08)	5,9 (3,08)	5,47 (2,96)
Taille, cm*	167,01 (8,16)	165,65 (8,07)	166,17 (8,08)	166,92 (8,03)	167,62 (8,06)	168,69 (8,23)
Indice de masse corporelle, kg/m² *	23,6 (4,34)	24,15 (4,48)	23,54 (4,18)	23,45 (4,16)	23,32 (4,16)	23,52 (4,67)
Antécédents familiaux de cancer	38 594 (37,46)	8 081 (39,22)	7 960 (38,63)	7 917 (38,42)	7 436 (36,09)	7 200 (34,94)
Études supérieures						
Non	17 618 (17,10)	4 528 (21,98)	3 823 (18,55)	3 372 (16,36)	2 952 (14,33)	2 943 (14,28)
Oui, <2 ans	17 907 (17,38)	3 723 (18,07)	3 591 (17,43)	3 523 (17,10)	3 492 (16,95)	3 578 (17,37)
Oui, ≥ 2 ans	67 495 (65,52)	12 352 (59,95)	13 190 (64,02)	13 710 (66,54)	14 160 (68,72)	14 083 (68,35)
Statut tabagique						
Fumeur	17 947 (17,42)	4 687 (22,75)	3 770 (18,3)	3 405 (16,53)	3 096 (15,03)	2 989 (14,51)
Ancien fumeur	32 815 (31,85)	7 270 (35,29)	6 914 (33,56)	6 581 (31,94)	6 142 (29,81)	5 908 (28,67)
Non fumeur	52 258 (50,73)	8 646 (41,96)	9 920 (48,15)	10 619 (51,54)	11 366 (55,16)	11 707 (56,82)
Niveau d'activité physique IPAQ[4]						
Faible	21 553 (20,92)	4 392 (21,32)	4 330 (21,02)	4 297 (20,85)	4 264 (20,7)	4 270 (20,72)
Modéré	38 296 (37,17)	7 188 (34,89)	7 653 (37,14)	7 866 (38,18)	7 984 (38,75)	7 605 (36,91)
Elevé	28 851 (28,01)	5 957 (28,91)	5 706 (27,69)	5 686 (27,60)	5 572 (27,04)	5 930 (28,78)
Données manquantes	14 320 (13,90)	3 066 (14,88)	2 915 (14,15)	2 756 (13,38)	2 784 (13,51)	2 799 (13,58)
Nombre d'enfants biologiques*	1,27 (1,28)	1,33 (1,23)	1,29 (1,23)	1,24 (1,42)	1,23 (1,23)	1,24 (1,26)
Ménopausée ou péri-ménopausée	22 240 (27,28)	5 905 (36,22)	5 025 (30,82)	4 392 (26,93)	3 809 (23,36)	3 109 (19,07)
Traitement hormonal de la ménopause[5]	3 437 (4,22)	898 (5,51)	823 (5,05)	699 (4,29)	573 (3,51)	444 (2,72)
Contraception oral[6]	23 005 (28,22)	3 945 (24,20)	4 422 (27,12)	4 726 (28,98)	4 957 (30,40)	4 955 (30,39)
Age aux premières règles						

12 ans ou plus	66 466 (81,53)	12 767 (78,30)	13 247 (81,25)	13 320 (81,69)	13 468 (82,60)	13 664 (83,80)
Avant 12	14 974 (18,37)	3 517 (21,57)	3 047 (18,69)	2 973 (18,23)	2 814 (17,26)	2 623 (16,09)
Jamais	86 (0,11)	21 (0,13)	11 (0,07)	13 (0,08)	23 (0,14)	18 (0,11)
Age au premier enfant						
30 ans ou plus	12 154 (14,91)	2 340 (14,35)	2 385 (14,63)	2 384 (14,62)	2 444 (14,99)	2 601 (15,95)
Avant 30 ans	36 407 (44,66)	8 066 (49,47)	7 603 (46,63)	7 123 (43,68)	6 895 (42,29)	6 720 (41,21)
Pas d'enfant	32 965 (40,43)	5 899 (36,18)	6 317 (38,74)	6 799 (41,70)	6 966 (42,72)	6 984 (42,83)
Apport énergétique sans alcool, kcal/j*	1 898,78 (472,09)	1 496,65 (338,31)	1 720,92 (311,64)	1 865,60 (331,48)	2 032,70 (351,24)	2 378,02 (476,96)
Consommation d'alcool, g/j*	7,64 (11,73)	9,25 (13,74)	8,27 (12,10)	7,45 (11,23)	6,87 (10,41)	6,36 (10,64)
Apport en acides gras saturés, g/j*	33,16 (12,20)	26,45 (9,79)	30,57 (9,75)	32,85 (10,52)	35,49 (11,36)	40,43 (14,28)
Apport en sodium, mg/j*	2 708,42 (887,52)	2 261,98 (783,19)	2 499,80 (745,52)	2 667,51 (765,9)	2 868,14 (816,19)	3 244,67 (979,29)
Apport en fibres, g/j*	19,46 (7,30)	15,51 (6,07)	17,78 (5,94)	19,16 (6,15)	20,74 (6,64)	24,11 (8,40)
Index glycémique de l'alimentation*	50,71 (3,93)	48,02 (4,79)	50,12 (3,30)	50,93 (3,13)	51,65 (3,11)	52,82 (3,30)
Charge glycémique de l'alimentation, g/j*	101,16 (32,20)	62,89 (14,17)	84,98 (10,20)	98,84 (11,44)	114,05 (13,38)	145,06 (27,30)
Apport énergétique (≤55), % *	74,89 (9,33)	79,00 (10,01)	75,83 (8,98)	74,54 (8,68)	73,26 (8,53)	71,83 (8,75)
Apport énergétique (>55), % *	22,63 (11,68)	16,31 (12,43)	21,55 (11,26)	23,43 (10,81)	25,10 (10,44)	26,76 (10,51)
Apport en glucides (≤55), % *	48,99 (15,07)	53,40 (18,00)	49,56 (15,13)	48,43 (14,15)	47,29 (13,53)	46,26 (12,98)
Apport en glucides (>55), % *	45,90 (21,17)	36,27 (25,29)	45,11 (21,22)	47,52 (19,56)	49,50 (18,23)	51,09 (17,32)
Consommation de fruits et légumes, g/j*	404,17 (222,19)	358,66 (206,14)	387,25 (201,86)	401,51 (208,55)	419,24 (219,34)	454,17 (258,70)
Consommation d'aliments complets, g/j*	34,38 (46,52)	28,59 (34,81)	31,97 (39,89)	33,84 (42,79)	35,13 (46,29)	42,38 (62,76)
Consommation de viande, g/j*	100,88 (61,36)	107,4 (67,94)	99,47 (57,31)	97,95 (57,49)	98,14 (57,63)	101,44 (65,12)
Consommation de produits de la mer, g/j*	37,01 (38,73)	42,31 (45,30)	37,90 (37,94)	35,76 (36,17)	34,87 (35,50)	34,19 (37,37)
Consommation de produits laitiers, g/j*	196,11 (148,91)	177,25 (146,87)	184,21 (138,64)	194,3 (140,54)	203,18 (147,26)	221,63 (165,67)

*Moyenne (ET).

[1]Les valeurs sont des chiffres (pourcentages), sauf indication contraire. ET : écart-type. 1 kcal = 4.18 kJ = 0.00418 MJ. IPAQ : International Physical Activity Questionnaire.

[2]Quintiles sexe-spécifiques de la CG de l'alimentation ; les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles étaient de 72,79, 86,97, 99,88 et 116,65 g/j chez les femmes et de 93,61, 111,44, 128,13 et 149,64 g/j chez les hommes.

[4]Disponible pour 88 700 participants, classés dans les catégories élevé, modéré et faible selon les directives de l'IPAQ.

[5]Chez les femmes ménopausées.

[6] Chez les femmes non-ménopausées.

Figure 10. Index et charge glycémiques des groupes d'aliments – Base de données NutriNet-Santé

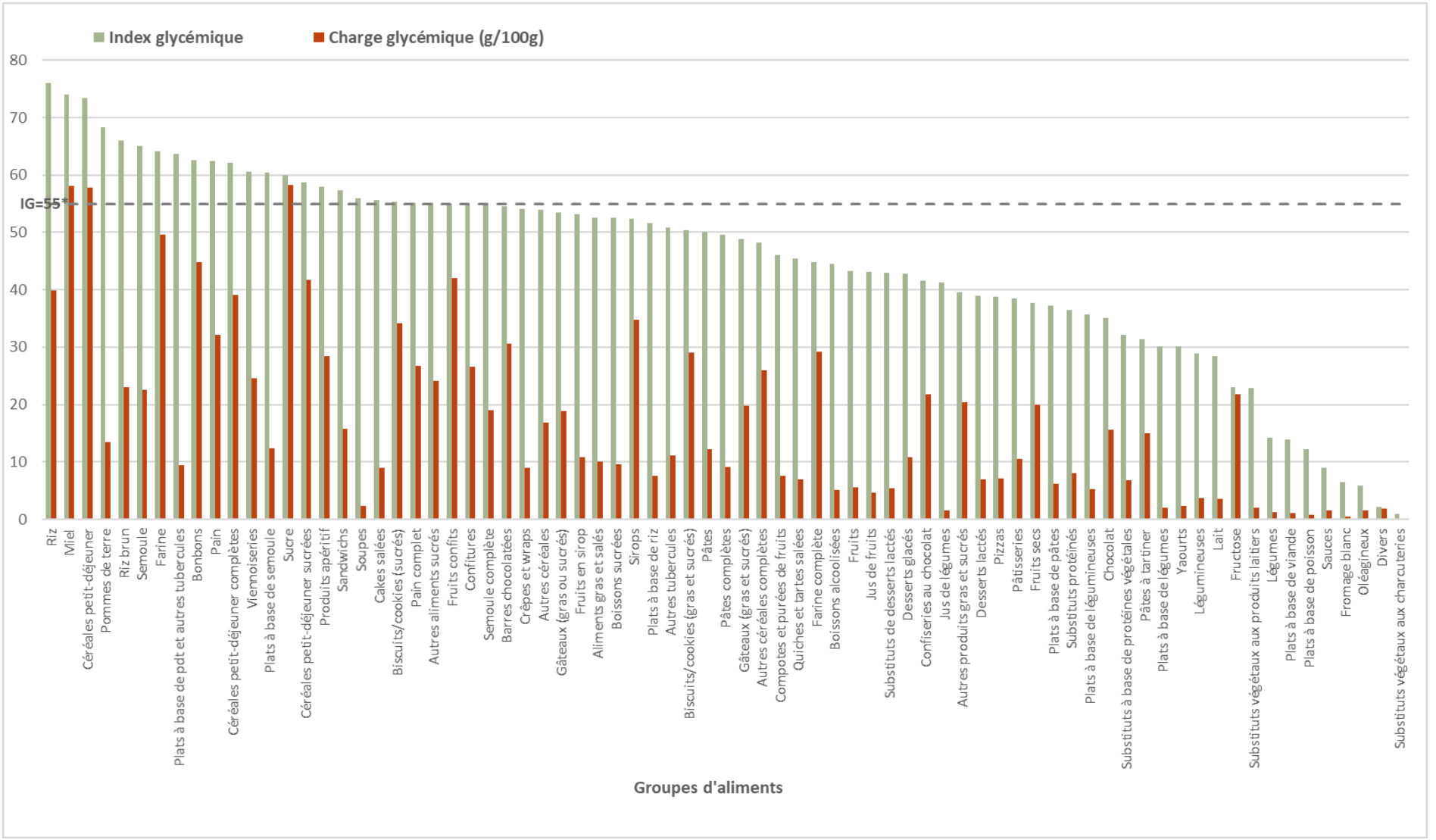
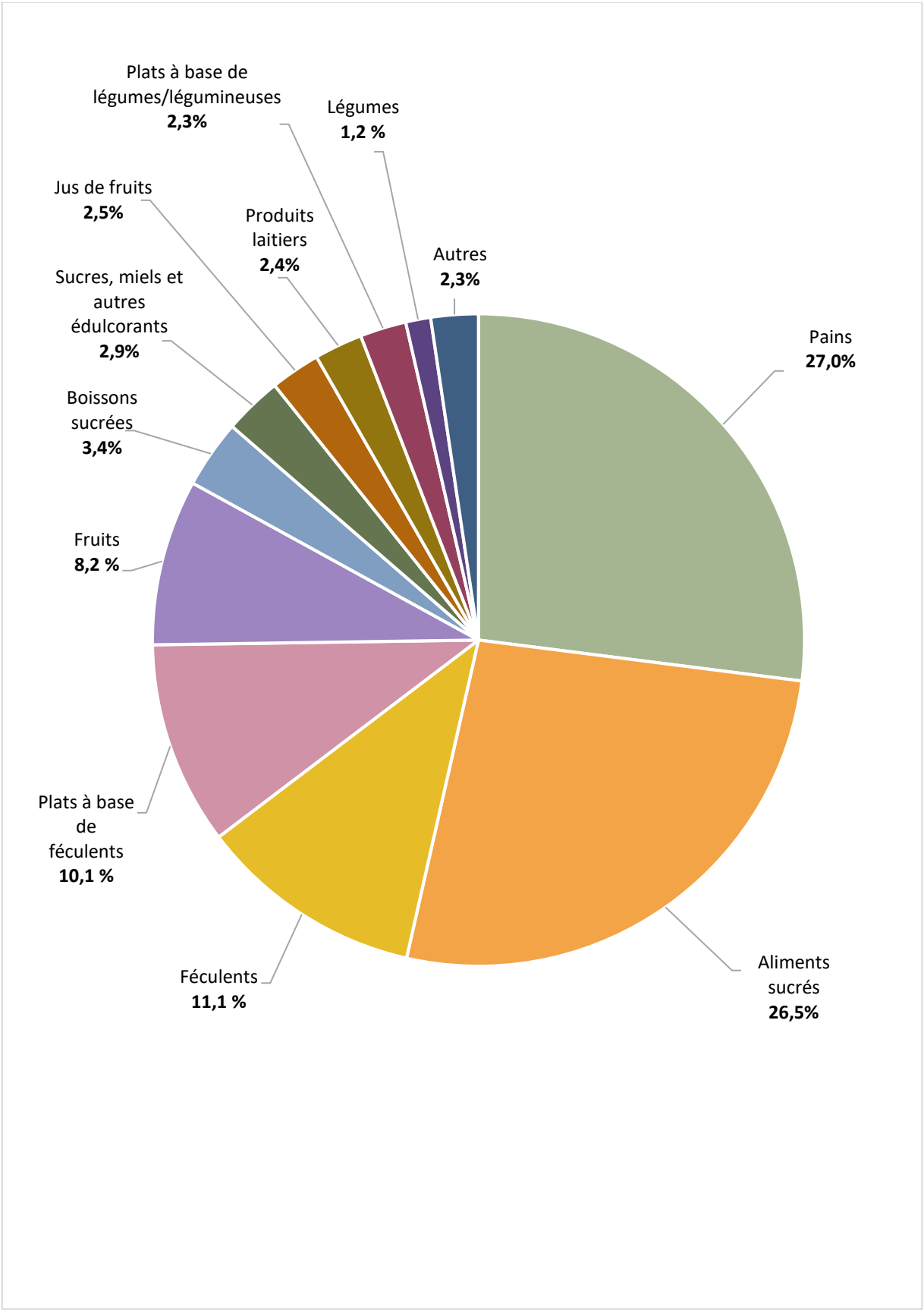


Figure 11. Contribution des groupes d'aliments à la charge glycémique alimentaire, NutriNet-Santé France, 2009-2020 (*n* = 103 020)



Groupe d'aliments	*Description*
Pains	*Pains et pains complet*
Aliments sucrés	*Gâteaux, biscuits/cookies, pâtisseries, confitures, bonbons, confiseries et autres produits sucrés, produits à base de chocolat, céréales de petit déjeuner, desserts lactés, crèmes glacées, fruits transformés (compotes, fruits confits, etc.), viennoiseries et autres produits de boulangerie sucrés*
Féculents	*Riz, pâtes, semoule, farine et autres céréales, céréales complètes, pommes de terre et autres tubercules*
Plats à base de féculents	*Plats à base de pâtes, riz et semoule, produits transformés salés (pizzas, quiches, etc.), plats à base de pommes de terre et autres tubercules*
Fruits	*Fruits frais, en conserve ou en purées, sans sucres ajoutés*
Boissons sucrées	*Boissons sucrées, non alcoolisées*
Sucres, miels et autres édulcorants	*Sucres, miels, sirops (d'érable, d'agave, etc.) et fructose*
Jus de fruits	*Jus de fruits 100 %*
Produits laitiers	*Tous types de lait, yaourts, fromages blancs avec une teneur en sucre ≤12 %*
Plats à base de légumes/légumineuses	*Soupes, bouillons et plats à base de légume et/ou de légumineuses*
Légumes	*Tous les légumes frais*
Autres	*Jus de légumes, boissons alcoolisées, fruits secs et oléagineux, légumineuses, substituts végétariens, substituts hyperprotéinés, plats à base de viande, poissons, œufs et divers (matières grasses, sauces, etc.)*

3. Associations entre l'index et la charge glycémiques de l'alimentation et le risque de cancer

Au cours du suivi (705 137 personnes-années, durée médiane du suivi = 7,7 ans), 3131 cas de cancer ont été diagnostiqués (924 cancers du sein – 352 avant la ménopause et 572 après la ménopause – 365 cancers de la prostate et 244 cancers colorectaux). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 59,3 ± 12,3 ans. Le Tableau 16 montre les associations entre chaque variable d'exposition et le risque de cancer. L'hypothèse des risques proportionnels des modèles de Cox a été respectée, ainsi que les hypothèses de linéarité (Annexe 2, *Supplementary Figure S3* et *Figure S4*).

La charge glycémique de l'alimentation était associée à un risque accru de cancer, toutes localisations confondues (HR pour le quintile 5 par rapport au quintile 1 = 1,25, IC à 95 % = 1,03-1,52 ; *P*-de-tendance = 0,008) et de cancer du sein après la ménopause ($HR_{Q5\ vs.\ Q1}$ = 1,64 [1,06-2,55] *P* = 0,03). Des associations positives, cependant non significatives, étaient

suggérées pour l'index glycémique de l'alimentation et le risque de cancer, toutes localisations (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 1,12 [0,99-1,27] *P* = 0,09), de cancer du sein avant la ménopause (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 1,47 [1,01-2,13] *P* = 0,08) et de cancer colorectal (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 1,43 [0,92-2,24] *P* = 0,07).

Une contribution plus importante des aliments à faible IG à l'apport énergétique était associée à un risque plus faible de cancer en général (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 0,83 [0,74-0,94] *P* = 0,005) ; cette relation était également suggérée pour le risque de cancer du sein mais elle était non significative (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 0,78 [0,62-0,99] *P* = 0,07). À l'inverse, une contribution plus importante des aliments à IG moyen/élevé à l'apport calorique était associée à un risque plus élevé de cancer toutes localisations confondues (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 1,21 [1,07-1,38 ; *P* = 0,002) et de cancer du sein plus spécifiquement (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 1,34 [1,05-1,71] *P* = 0,04). Les associations étaient plus fortes pour le cancer du sein après la ménopause (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 1,36 [1,00-1,84] *P* = 0,02) que pour le cancer du sein avant la ménopause pour lequel des tendances similaires mais non significatives ont été suggérées (Tableau 16). Aucune association n'a été détectée pour le cancer de la prostate et le cancer colorectal. De même, lorsque la contribution des aliments à faible IG à l'apport en glucides était plus élevée, les risques de cancer, toutes localisations (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 0,80 [0,71-0,91] *P* = 0,0006), de cancer du sein (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 0,74 [0,59-0,92] *P* = 0,02) et de cancer du sein après la ménopause (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 0,69 [0,52-0,92] *P* = 0,03) étaient plus faibles. Une contribution plus importante des aliments à IG moyen/élevé à l'apport en glucides était associée à un risque accru de cancer en général (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 1,27 [1,13-1,44] *P* = 0,0001) et de cancer du sein (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 1,48 [1,18-1,86] *P* = 0,002). Cette dernière association était significative pour les cancers du sein avant la ménopause (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 1,49 [1,03-2,17] *P* = 0,04) et après la ménopause (HR $_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 1,44 [1,08-1,93] *P* = 0,03).

Bien que les rapports de risque n'augmentaient pas de façon strictement linéaire du premier au dernier quintile, les *P*-de-tendance significatifs ainsi que les tests de linéarité (réalisés avec la macro SAS de Desquilbet et Mariotti permettant de vérifier l'hypothèse de log-linéarité du modèle de Cox en utilisant les fonctions splines cubiques restreintes (314)) suggéraient la linéarité des associations. De plus, même si toutes les associations n'étaient pas statistiquement significatives, toutes allaient dans le même sens, suggérant l'augmentation du risque de cancer pour l'index et la charge glycémiques de l'alimentation ainsi que pour les aliments à index glycémique moyen à élevé et indiquant une diminution du risque associée aux aliments à plus faible index glycémique.

Les résultats des analyses de sensibilité fournissaient des résultats similaires. En effet, des ajustements supplémentaires pour diverses variables alimentaires, anthropométriques et

relatives au mode de vie (tels que, les apports en glucides totaux, le nombre de cigarettes fumées, les habitudes alimentaires, la prise de poids pendant le suivi) n'ont pas modifié les associations. Les résultats étaient également similaires lorsque les cas de cancer survenus au cours des deux premières années de suivi étaient exclus, lorsque la population était restreinte aux participants ayant au moins quatre enregistrements alimentaires de 24 heures et lorsque nous avons effectué des analyses stratifiées. Toutefois, certaines associations sont devenues non significatives, probablement en raison de la perte de puissance dans les catégories de sous-population. Les modèles stratifiés sur l'IMC ont révélé une association entre l'IG et les cancers, toutes localisations et colorectaux, chez les participants en surpoids (IMC $\geq$ 25kg/m²), et chez les participants sans prévalence de dyslipidémie. Une alimentation à index glycémique plus élevé était également associée à une augmentation des cancers chez les participants plus jeunes (< 45 ans). Les interactions entre les variables d'exposition et l'IMC ou l'âge, n'étaient pas significatives (tous les $P > 0,05$), sauf entre l'IG et l'âge pour le cancer au global ($P = 0,004$), reflétant une association plus forte chez les jeunes adultes.

Tableau 16. Associations entre l'index et la charge glycémiques de l'alimentation, la contribution des aliments à faible IG et des aliments à IG moyen/élevé aux apports en énergie et en glucides (%) et le risque de cancer, NutriNet-Santé, 2009-2020 (n = 103 020)

Localisations de cancer	**Expositions**		**Quintiles sexe-spécifiques[2]**					***P*-de tendance**
			1	**2**	**3**	**4**	**5**	
Tous cancers	IG	Participants/Cas incidents	20 603/588	20 604/656	20 605/661	20 604/663	20 604/563	
		HR (IC à 95 %)	1	1,06 (0,95-1,19)	1,06 (0,95-1,19)	1,08 (0,96-1,22)	1,12 (0,99-1,27)	0,09
	CG (g/j)	Participants/Cas incidents	20 603/642	20 604/655	20 605/666	20 604/614	20 604/554	
		HR (IC à 95 %)	1	1,06 (0,94-1,19)	1,17 (1,03-1,33)	1,19 (1,03-1,38)	1,25 (1,03-1,52)	0,008
	% énergie par aliments à faible IG	Participants/Cas incidents	20 603/545	20 604/624	20 605/690	20 604/668	20 604/604	
		HR (IC à 95 %)	1	0,96 (0,86-1,08)	1,00 (0,89-1,12)	0,93 (0,83-1,05)	0,83 (0,74-0,94)	0,005
	% énergie par aliments à IG moyen/élevé	Participants/Cas incidents	20 603/512	20 604/688	20 605/713	20 604/665	20 604/553	
		HR (IC à 95 %)	1	1,14 (1,02-1,28)	1,22 (1,09-1,38)	1,23 (1,09-1,38)	1,21 (1,07-1,38)	0,002
	% glucides par aliments à faible IG	Participants/Cas incidents	20 603/758	20 604/675	20 605/596	20 604/587	20 604/515	
		HR (IC à 95 %)	1	0,92 (0,83-1,02)	0,84 (0,76-0,94)	0,90 (0,80-1,00)	0,80 (0,71-0,91)	0,0006
	% glucides par aliments à IG moyen/élevé	Participants/Cas incidents	20 603/471	20 604/591	20 605/601	20 604/697	20 604/771	
		HR (IC à 95 %)	1	1,14 (1,01-1,29)	1,09 (0,96-1,24)	1,21 (1,07-1,37)	1,27 (1,13-1,44)	0,0001
Cancer du sein	IG	Participants/Cas incidents	16 305/169	16 305/190	16 306/209	16 305/191	16 305/165	
		HR (IC à 95 %)	1	1,07 (0,87-1,32)	1,18 (0,96-1,46)	1,12 (0,90-1,40)	1,21 (0,96-1,54)	0,1
	CG (g/j)	Participants/Cas incidents	16 305/172	16 305/200	16 306/194	16 305/191	16 305/167	
		HR (IC à 95 %)	1	1,17 (0,94-1,45)	1,20 (0,94-1,53)	1,29 (0,98-1,70)	1,29 (0,90-1,84)	0,1
	% énergie par aliments à faible IG	Participants/Cas incidents	16 305/157	16 305/179	16 306/213	16 305/202	16 305/173	
		HR (IC à 95 %)	1	0,92 (0,74-1,15)	1,02 (0,83-1,26)	0,93 (0,75-1,15)	0,78 (0,62-0,99)	0,07
	% énergie par aliments à IG moyen/élevé	Participants/Cas incidents	16 305/137	16 305/212	16 306/227	16 305/188	16 305/160	
		HR (IC à 95 %)	1	1,27 (1,02-1,58)	1,43 (1,15-1,79)	1,29 (1,03-1,63)	1,34 (1,05-1,71)	0,04
	% glucides par aliments à faible IG	Participants/Cas incidents	16 305/221	16 305/190	16 306/185	16 305/182	16 305/146	
		HR (IC à 95 %)	1	0,85 (0,70-1,04)	0,86 (0,70-1,05)	0,88 (0,72-1,08)	0,74 (0,59-0,92)	0,02
	% glucides par aliments à IG moyen/élevé	Participants/Cas incidents	16 305/126	16 305/179	16 306/189	16 305/197	16 305/233	
		HR (IC à 95 %)	1	1,23 (0,97-1,55)	1,25 (0,99-1,58)	1,27 (1,00-1,60)	1,48 (1,18-1,86)	0,002

Cancer du sein avant la ménopause	IG	Participants/Cas incidents	12 477/58	12 477/71	12 477/81	12 477/67	12 477/75	
		HR (IC à 95 %)	1	1,10 (0,77-1,57)	1,26 (0,89-1,79)	1,09 (0,75-1,58)	1,47 (1,01-2,13)	0,08
	CG (g/j)	Participants/Cas incidents	12 477/64	12 477/62	12 477/75	12 477/86	12 477/65	
		HR (IC à 95 %)	1	0,91 (0,62-1,32)	1,11 (0,74-1,65)	1,32 (0,84-2,06)	1,08 (0,60-1,94)	0,3
	% énergie par aliments à faible IG	Participants/Cas incidents	12 477/68	12 477/67	12 477/76	12 477/77	12 477/64	
		HR (IC à 95 %)	1	0,86 (0,61-1,21)	0,95 (0,68-1,33)	0,94 (0,67-1,32)	0,83 (0,57-1,19)	0,5
	% énergie par aliments à IG moyen/élevé	Participants/Cas incidents	12 477/50	12 477/77	12 477/85	12 477/65	12 477/75	
		HR (IC à 95 %)	1	1,25 (0,87-1,81)	1,42 (0,99-2,05)	1,11 (0,76-1,64)	1,48 (1,01-2,16)	0,2
	% glucides par aliments à faible IG	Participants/Cas incidents	12 477/82	12 477/78	12 477/60	12 477/77	12 477/55	
		HR (IC à 95 %)	1	0,97 (0,71-1,32)	0,77 (0,55-1,08)	1,05 (0,76-1,44)	0,81 (0,57-1,16)	0,4
	% glucides par aliments à IG moyen/élevé	Participants/Cas incidents	12 477/46	12 477/69	12 477/67	12 477/81	12 477/89	
		HR (IC à 95 %)	1	1,31 (0,89-1,92)	1,20 (0,81-1,77)	1,39 (0,96-2,04)	1,49 (1,03-2,17)	0,04
Cancer du sein après la ménopause	IG	Participants/Cas incidents	5 670/98	5 671/122	5 671/116	5 671/120	5 671/116	
		HR (IC à 95 %)	1	1,13 (0,86-1,48)	1,09 (0,83-1,45)	1,13 (0,85-1,50)	1,21 (0,90-1,63)	0,3
	CG (g/j)	Participants/Cas incidents	5 670/96	5 671/104	5 671/127	5 671/113	5 671/132	
		HR (IC à 95 %)	1	1,07 (0,80-1,44)	1,36 (1,00-1,85)	1,26 (0,89-1,79)	1,64 (1,06-2,55)	0,03
	% énergie par aliments à faible IG	Participants/Cas incidents	5 670/102	5 671/12 4	5 671/132	5 671/118	5 671/96	
		HR (IC à 95 %)	1	1,09 (0,84-1,42)	1,11 (0,85-1,44)	0,99 (0,75-1,31)	0,86 (0,64-1,16)	0,2
	% énergie par aliments à IG moyen/élevé	Participants/Cas incidents	5 670/83	5 671/110	5 671/136	5 671/130	5 671/113	
		HR (IC à 95 %)	1	1,13 (0,84-1,51)	1,41 (1,06-1,87)	1,38 (1,03-1,84)	1,36 (1,00-1,84)	0,02
	% glucides par aliments à faible IG	Participants/Cas incidents	5 670/130	5 671/114	5 671/121	5 671/116	5 671/91	
		HR (IC à 95 %)	1	0,82 (0,63-1,05)	0,86 (0,67-1,11)	0,83 (0,64-1,07)	0,69 (0,52-0,92)	0,03
	% glucides par aliments à IG moyen/élevé	Participants/Cas incidents	5 670/83	5 671/114	5 671/126	5 671/116	5 671/133	
		HR (IC à 95 %)	1	1,16 (0,87-1,54)	1,28 (0,96-1,70)	1,17 (0,87-1,57)	1,44 (1,08-1,93)	0,03
Cancer de la prostate	IG	Participants/Cas incidents	4 298/69	4 299/76	4 299/83	4 299/79	4 299/58	
		HR (IC à 95 %)	1	0,88 (0,63-1,23)	0,89 (0,64-1,25)	0,83 (0,58-1,17)	0,74 (0,50-1,08)	0,1
	CG (g/j)	Participants/Cas incidents	4 298/74	4 299/68	4 299/93	4 299/66	4 299/64	
		HR (IC à 95 %)	1	0,78 (0,55-1,11)	1,11 (0,77-1,60)	0,76 (0,49-1,19)	0,71 (0,40-1,27)	0,4
	% énergie par aliments à faible IG	Participants/Cas incidents	4 298/59	4 299/67	4 299/95	4 299/81	4 299/63	
		HR (IC à 95 %)	1	0,96 (0,67-1,36)	1,34 (0,96-1,86)	1,16 (0,82-1,63)	1,00 (0,68-1,46)	0,6

	% énergie par aliments à IG moyen/élevé	Participants/Cas incidents	4 298/48	4 299/83	4 299/96	4 299/80	4 299/58	
		HR (IC à 95 %)	1	1,34 (0,93-1,93)	1,44 (1,01-2,06)	1,22 (0,84-1,78)	1,07 (0,72-1,60)	0,9
	% glucides par aliments à faible IG	Participants/Cas incidents	4 298/94	4 299/75	4 299/72	4 299/73	4 299/51	
		HR (IC à 95 %)	1	0,87 (0,64-1,18)	0,88 (0,64-1,20)	1,12 (0,81-1,54)	0,85 (0,59-1,23)	0,9
	% glucides par aliments à IG moyen/élevé	Participants/Cas incidents	4 298/41	4 299/74	4 299/74	4 299/83	4 299/93	
		HR (IC à 95 %)	1	1,66 (1,12-2,45)	1,32 (0,89-1,95)	1,32 (0,89-1,94)	1,37 (0,93-2,02)	0,6
Cancer colorectal	IG	Participants/Cas incidents	20 603/45	20 604/41	20 605/60	20 604/49	20 604/49	
		HR (IC à 95 %)	1	0,93 (0,60-1,42)	1,39 (0,93-2,09)	1,16 (0,75-1,79)	1,43 (0,92-2,23)	0,07
	CG (g/j)	Participants/Cas incidents	20 603/64	20 604/59	20 605/44	20 604/40	20 604/37	
		HR (IC à 95 %)	1	1,06 (0,72-1,56)	0,95 (0,60-1,51)	1,05 (0,61-1,80)	1,30 (0,65-2,62)	0,7
	% énergie par aliments à faible IG	Participants/Cas incidents	20 603/32	20 604/51	20 605/52	20 604/53	20 604/56	
		HR (IC à 95 %)	1	1,34 (0,86-2,09)	1,27 (0,81-1,99)	1,25 (0,79-1,96)	1,23 (0,78-1,96)	0,6
	% énergie par aliments à IG moyen/élevé	Participants/Cas incidents	20 603/52	20 604/48	20 605/54	20 604/56	20 604/34	
		HR (IC à 95 %)	1	0,83 (0,56-1,25)	0,98 (0,66-1,46)	1,11 (0,74-1,65)	0,81 (0,51-1,28)	0,9
	% glucides par aliments à faible IG	Participants/Cas incidents	20 603/57	20 604/47	20 605/47	20 604/44	20 604/49	
		HR (IC à 95 %)	1	0,91 (0,61-1,34)	0,95 (0,64-1,41)	1,01 (0,67-1,51)	1,09 (0,73-1,65)	0,6
	% glucides par aliments à IG moyen/élevé	Participants/Cas incidents	20 603/42	20 604/52	20 605/44	20 604/48	20 604/58	
		HR (IC à 95 %)	1	1,24 (0,82-1,88)	0,97 (0,62-1,50)	0,98 (0,64-1,51)	1,07 (0,70-1,63)	0,8

HR : *hazard ratios* (rapport de risque) cause spécifique, IC : Intervalle de confiance. IG : Index Glycémique, CG : Charge Glycémique.

[1] La durée médiane du suivi pour le cancer global, le cancer du sein, le cancer du sein avant la ménopause, le cancer du sein après la ménopause, le cancer de la prostate et le cancer colorectal était, respectivement, de 4,2, 4,0, 3,8, 4,2, 4,1 et 4,2 ans. Les personnes-années étaient, respectivement, de 705 137 ; 553 411 ; 408 325 ; 226 665 ; 151 727 ; 705 137.

Le modèle de Cox a été ajusté pour (= modèle principal) : l'âge (en échelle de temps), le sexe (sauf pour les cancers du sein et de la prostate), l'indice de masse corporelle (en continu, kg/m²), la taille (continue, cm), l'activité physique (variable IPAQ: élevée, modérée, faible, valeur manquante), le statut tabagique (jamais, ancien, fumeur actuel), le niveau d'éducation (avant le baccalauréat, < bac+2, ≥ bac+2), la catégorie socio-professionnelle (chômeur, étudiant, indépendant/agriculteur, employé/ouvrier manuel, professions intermédiaires, cadre/profession intellectuelle, retraité), revenu mensuel (<1200, 1200-1800, 1800-2700, >2700 euros, inconnu/ne souhaite pas répondre), nombre d'enregistrements alimentaires sur 24h (continu), antécédents familiaux de cancer (oui, non), dyslipidémie prévalente (oui, non), apport énergétique sans alcool (variable continue : kcal/j), consommation d'alcool (continue, g/j), apports en (variables continues, g/j) : sodium, acides gras saturés, fibres, fruits et légumes, céréales complètes, viande, produits de la mer et produits laitiers.

Les modèles de cancer du sein ont également été ajustés pour : l'âge aux premières règles (< 12 ans, $\underline{\geq}$ 12 ans), l'âge au premier enfant (pas d'enfant, avant 30 ans, 30 ans et plus), le nombre d'enfants biologiques (continu), le statut ménopausique (ménopausée, non ménopausée), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non), le traitement hormonal de la ménopause (oui, non).

Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles d'IG étaient de 47,67, 49,75, 51,44 et 53,39 chez les femmes (47,82, 49,88, 51,56 et 53,55 chez les femmes préménopausées et 47,36, 49,47, 51,14 et 52,97 chez les femmes ménopausées) et de 48,94, 50,92, 52,52 et 54,43 chez les hommes.
Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles de GL étaient de 72,79, 86,97, 99,88 et 116,65 g/j chez les femmes (74,81, 88,97, 102,06 et 118,73 g/j chez les femmes préménopausées et 69,29, 82,58, 94,91 et 111,13 g/j chez les femmes ménopausées) et de 93,61, 111,44, 128,13 et 149,64 g/j chez les hommes.
Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles d'apport énergétique provenant d'aliments à faible IG étaient de 68,25, 73,86, 78,19 et 82,96 % de kcal/j chez les femmes (67,69, 73,35, 77,69 et 82,42 % de kcal/j chez les femmes préménopausées et 69,76, 75,15, 79,33 et 84,05 % de kcal/j chez les femmes ménopausées) et de 65,54, 71,17, 75,83 et 80,82 % de kcal/j chez les hommes.
Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles d'apport énergétique provenant d'aliments à IG moyen/élevé étaient de 14,26, 20,61, 25,28 et 31,05 % de kcal/j chez les femmes (14,84, 21,12, 25,82 et 31,62 % de kcal/j chez les femmes préménopausées et 13,49, 19,55, 24,06 et 29,57 % de kcal/j chez les femmes ménopausées) et de 16,19, 22,73, 27,86 et 33,70 % de kcal/j chez les hommes.
Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles d'apport en glucides provenant d'aliments à faible IG étaient de 37,40, 45,94, 53,26 et 62,12 % de g/j chez les femmes (37,62, 46,09, 53,33 et 62,01 % de g/j chez les femmes préménopausées et 36,51, 45,17, 52,61 et 62,03 % de g/j chez les femmes ménopausées) et de 32,06, 40,62, 48,38 et 57,80 % de g/j chez les hommes.
Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles d'apport en glucides provenant d'aliments à IG moyen/élevé étaient de 32,22, 44,49, 52,67 et 61,54 % de g/j chez les femmes (32,56, 44,50, 52,55 et 61,36 % de g/j chez les femmes préménopausées et 32,44, 45,12, 53,44 et 62,48 % de g/j chez les femmes ménopausées) et de 36,19, 49,00, 57,69 et 98,94 % de g/j chez les hommes.
Risques compétitifs détaillés en Annexe 2, *Supplementary Results – Results from competing risks*.

Principaux résultats et conclusion de l'étude

Chez les 103 020 participants de la cohorte NutriNet-Santé inclus dans cette étude, une alimentation à IG plus élevé était associée à un risque de cancer (toutes localisations) accru (n = 3 311 cas, $HR_{\text{pour le quintile 5 par rapport à 1}}$ = 1,25, intervalle de confiance à 95 % = 1,03-1,52 ; P-de-tendance = 0,008). Ces associations étaient plus particulièrement suggérées pour le cancer du sein après la ménopause (n = 924, $HR_{\text{Q5 vs. Q1}}$ = 1,64, [1,06-2,55] P-de-tendance = 0,03). En outre, une contribution plus élevée d'aliments et boissons à faible IG à l'apport énergétique était associée à un risque de cancer plus faible. A l'inverse, une contribution plus élevée d'aliments à IG moyen et élevé à l'apport énergétique était associée à un risque plus élevé de cancer, toutes localisations, du sein en général, et du sein après la ménopause plus spécifiquement (P-de-tendance $\leq$ 0,02).

Ces résultats soutiennent le rôle potentiel de l'index glycémique et de la charge glycémique de l'alimentation sur le risque de cancer. S'ils sont confirmés dans d'autres populations et contextes, index et charge glycémiques pourraient être considérés comme des facteurs de risque modifiables pour la prévention primaire du cancer.

C. FODMAP et risque de cancer

Rappel du contexte et des objectifs

Le rôle des oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols fermentescibles (FODMAP) dans la survenue des troubles gastro-intestinaux a été suggéré. Compte tenu de leur potentiel pro-inflammatoire et de leurs interactions avec le microbiote intestinal, leur contribution à l'étiologie d'autres maladies chroniques telles que le cancer est possible. Cependant, à notre connaissance, aucune étude épidémiologique n'a jusqu'à présent étudié cette hypothèse.

Notre objectif était donc d'étudier les associations entre l'apport en FODMAP (totaux et par type de FODMAP individuel) et le risque de cancer (toutes localisations, sein, prostate et colorectal) dans la cohorte prospective NutriNet-Santé.

1. Méthodes

Les associations entre l'apport en FODMAP (au total et par type) et le risque de cancer (toutes localisations et par site de cancer : sein, prostate et colorectal) ont été évaluées par des modèles de Cox avec l'âge en échelle de temps. Les rapports de risques (HR) et les intervalles de confiance à 95 % ont été estimés avec le quintile 1 comme catégorie de référence et le *P*-de-tendance a été obtenu en utilisant le score ordinal de chaque quintile. Les valeurs manquantes pour les covariables ont été traitées par la méthode des imputations multiples (15 jeux de données imputés). Les principales analyses étaient ajustées pour les principaux facteurs de confusion : caractéristiques sociodémographiques (âge [en échelle de temps], sexe [sauf pour les modèles analysant les cancers du sein et de la prostate], niveau d'éducation), mode de vie (activité physique et variables liées au tabagisme), données anthropométriques (IMC, taille), antécédents médicaux personnels et familiaux (dyslipidémie, diabète de type 1 ou 2, hypertension, antécédents familiaux de cancer), nombre d'enregistrements alimentaires de 24 heures, apports et consommations de groupes d'aliments et de nutriments jouant un rôle dans l'étiologie du cancer : énergie, alcool, sodium, acides gras saturés, fibres, fruits et légumes, céréales complètes, viande, produits de la mer et produits laitiers. Les analyses portant sur le cancer du sein étaient additionnellement ajustées pour l'âge aux premières règles, l'âge au premier enfant, le nombre d'enfants biologiques, le statut ménopausique, l'utilisation de contraceptifs oraux et de traitement hormonaux de la ménopause. En outre, dans les analyses par type de FODMAP, les modèles étaient mutuellement ajustés pour les apports en FODMAP

autres que celui étudié. Les analyses sur le total des FODMAP étaient ajustées sur les consommations de sucres simples totaux en excluant les FODMAP.

Par ailleurs, des analyses ont été effectuées pour étudier les associations avec le cancer du sein, avant et après la ménopause, séparément. Enfin, pour le risque de cancer toutes localisations confondues, des modèles supplémentaires ont été testés en analyses de sensibilité : restriction de la population d'étude aux participants ayant au moins quatre enregistrements alimentaires de 24 heures, stratification sur l'âge (< 45 ans, ≥ 45 ans), exclusion des participants avec une prévalence de syndrome de l'intestin irritable et exclusion des participants avec un régime spécifique (i.e., sans gluten ou végétalien) ou avec une prévalence de diabète, ajustement pour l'énergie totale en appliquant la méthode des résidus et utilisation des médianes de chaque quintile pour l'estimation du *P*-de-tendance.

2. Caractéristiques descriptives

Au total, 104 909 participants (78,7 % de femmes) ont été inclus dans les analyses. L'âge moyen au départ était de 42,1 ± 14,5 ans. Le nombre moyen d'enregistrements alimentaires sur 24 heures par participant était de 5,5 ± 3,0. Le Tableau 17 présente les caractéristiques de base de la population étudiée par quintile d'apport en FODMAP. Par rapport au premier quintile (comparaisons descriptives non ajustées), les participants du dernier quintile avaient tendance à être plus âgés, non fumeurs, plus susceptibles d'être atteints de diabète et d'hypertension et moins susceptibles d'être atteints de syndrome de l'intestin irritable. Ils étaient plus actifs physiquement, avaient des apports plus élevés en énergie, acide gras saturés, sodium, fibres, glucides totaux, sucre, fruits et légumes, aliments complets, produits laitiers, aliments sucrés et jus de fruits, et des apports plus faibles en boissons sucrées. Le principal FODMAP était le lactose, qui représentait 55 % de l'apport total en FODMAP, suivi par l'excès de fructose (22 %) et les fructanes (12 %) (Figure 12). Les produits laitiers, les fruits et les aliments sucrés étaient les principaux contributeurs aux FODMAP, représentant respectivement 47 %, 22 % et 11 % de l'apport total (Figure 13). La contribution des différentes sources alimentaires à l'apport de chaque type de FODMAP a également été calculée (et sont présentés en Annexe 3, *Supplementary Figure 4*) ; par exemple, les légumes ont contribué à 12 % des apports en oligosaccharides.

Tableau 17. Caractéristiques de la population étudiée, NutriNet-Santé, France, 2009-2020 (n = 104 909)[1] – étude des associations entre consommation de FODMAP et risque de cancer

Caractéristiques	Tous les participants	Quintiles sexe-spécifiques de l'apport en FODMAP[2]					*P-valeur*[3]
		1	2	3	4	5	
Nombre de participants	104 909	20 981	20 982	20 982	20 982	20 982	
Age, années, moyenne (ET)	42,1 (14,5)	40,7 (14,2)	42,0 (14,4)	42,5 (14,5)	42,4 (14,7)	42,8 (14,6)	<0,0001
Femmes	82 595 (78,7)	16 519 (78,7)	16 519 (78,7)	16 519 (78,7)	16 519 (78,7)	16 519 (78,7)	
Taille, cm, moyenne (ET)	167 (8,2)	166 (8,2)	167 (8,1)	167 (8,2)	167 (8,2)	168 (8,2)	<0,0001
Indice de masse corporelle, kg/m², moyenne (ET)	23,7 (4,5)	23,4 (4,4)	23,5 (4,3)	23,8 (4,4)	23,9 (4,6)	24,0 (4,7)	<0,0001
Antécédents familiaux de cancer	39 520 (37,7)	7 311 (34,9)	7 979 (38,0)	8 017 (38,2)	8 056 (38,4)	8 157 (38,9)	<0,0001
Diabète de type 1 ou 2 prévalent	1 897 (1,8)	323 (1,5)	355 (1,7)	359 (1,7)	421 (2,0)	439 (2,1)	<0,0001
Dyslipidémie prévalente	8 508 (8,1)	1 507 (7,2)	1 647 (7,9)	1 733 (8,3)	1 817 (8,7)	1 804 (8,6)	<0,0001
Hypertension prévalente	7 789 (7,5)	1 402 (6,7)	1 484 (7,1)	1 577 (7,6)	1 661 (8,0)	1 665 (8,0)	<0,0001
Syndrome de l'intestin irritable prévalent	2 404 (2,3)	582 (2,8)	529 (2,5)	469 (2,2)	433 (2,1)	391 (1,9)	<0,0001
Études supérieures							
Non	18 261 (17,4)	3 803 (18,1)	3 574 (17,0)	3 647 (17,4)	3 553 (16,9)	3 684 (17,6)	<0,0001
Oui, <2 ans	18 206 (17,4)	3 796 (18,1)	3 687 (17,6)	3 520 (16,8)	3 628 (17,3)	3 575 (17,0)	<0,0001
Oui, ≥ 2 ans	68 442 (65,2)	13 382 (63,8)	13 721 (65,4)	13 815 (65,8)	13 801 (65,8)	13 723 (65,4)	<0,0001
Statut tabagique							
Fumeur	18 193 (17,3)	5 691 (27,1)	3 960 (18,9)	3 282 (15,6)	2 866 (13,7)	2 394 (11,4)	<0,0001
Ancien fumeur	33 780 (32,2)	6 497 (31,0)	6 834 (32,6)	6 950 (33,1)	6 868 (32,7)	6 631 (31,6)	<0,0001
Non-fumeur	52 936 (50,5)	8 793 (41,9)	10 188 (48,6)	10 750 (51,2)	11 248 (53,6)	11 957 (57,0)	<0,0001
Niveau d'activité physique IPAQ[4]							
Elevé	29 406 (28,0)	5 443 (25,9)	5 546 (26,4)	5 910 (28,2)	6 078 (29,0)	6 429 (30,6)	<0,0001
Modéré	38 918 (37,1)	7 642 (36,4)	7 951 (37,9)	7 973 (38,0)	7 823 (37,3)	7 529 (35,9)	0,2345
Faible	22 015 (21,0)	4 880 (23,3)	4 554 (21,7)	4 262 (20,3)	4 218 (20,1)	4 101 (19,6)	0,0001
Données manquantes	14 570 (13,9)	3 016 (14,4)	2 931 (14,0)	2 837 (13,5)	2 863 (13,7)	2 923 (13,9)	0,0001
Nombre d'enfants biologiques, moyenne (ET)	1,28 (1,28)	1,15 (1,22)	1,26 (1,41)	1,30 (1,24)	1,31 (1,25)	1,35 (1,26)	0,2
Ménopausée ou péri-ménopausée	22 833 (27,6)	3 922 (23,7)	4 622 (28,0)	4 687 (28,4)	4 768 (29,0)	4 834 (29,3)	<0,0001

Utilisation de traitement hormonal de la ménopause, oui[5]	3497 (4,2)	527 (3,2)	675 (4,1)	715 (4,3)	763 (4,6)	817 (5,0)	<0,0001
Utilisation d'un mode de contraception oral, oui[6]	23 135 (28,0)	4 833 (29,3)	4 604 (27,9)	4 599 (27,8)	4 664 (28,2)	4 435 (26,9)	<0,0001
Apport énergétique sans alcool, kcal/j, moyenne (ET)	1 900 (472)	1 690 (413)	1 850 (425)	1 920 (448)	1 970 (462)	2 070 (520)	<0,0001
Apports et consommations, g/j, moyenne (ET)							
Consommation d'alcool	7,7 (11,8)	10,3 (14,9)	8,6 (12,3)	7,7 (11,3)	6,6 (10,2)	5,2 (8,9)	<0,0001
Apport en acides gras saturés	33,2 (12,2)	29,8 (11,0)	32,8 (11,2)	33,9 (11,9)	34,3 (12,2)	35,1 (13,8)	<0,0001
Apport en sodium, mg/j, moyenne (ET)	2,72 (0,9)	2,53 (0,9)	2,68 (0,9)	2,74 (0,9)	2,78 (0,9)	2,86 (0,9)	<0,0001
Apport en fibres	19,5 (7,3)	15,9 (6,1)	18,2 (6,2)	19,5 (6,5)	20,5 (6,8)	23,3 (8,5)	<0,0001
Apport en glucides	199 (58,2)	165 (47,7)	190 (49,3)	201 (52,4)	210 (55,2)	230 (64,3)	<0,0001
Apport en sucres	93,5 (33,6)	69,1 (26,7)	85,4 (26,7)	94,0 (28,0)	102 (30,0)	117 (35,6)	0,01
Apport en sucres ajoutés	38,6 (24,0)	31,3 (21,0)	37,6 (21,9)	39,9 (22,9)	41,1 (24,0)	42,9 (27,8)	0,02
Consommation de fruits et légumes	405 (222)	301 (176)	370 (184)	407 (195)	438 (214)	511 (273)	<0,0001
Consommation d'aliments complets	34,5 (46,6)	28,0 (41,5)	32,7 (44,3)	34,5 (44,5)	36,1 (46,9)	41,0 (53,9)	<0,0001
Consommation de viande	101 (61,6)	103 (66,8)	101 (60,8)	101 (59,3)	102 (59,4)	100 (61,5)	<0,0001
Consommation de produits de la mer	37,2 (38,8)	35,2 (40,8)	36,4 (36,9)	36,9 (37,3)	38,0 (38,4)	39,3 (40,5)	<0,0001
Consommation de produits laitiers	197 (149)	72,0 (51,4)	121 (65,9)	170 (83,0)	242 (105)	379 (170)	<0,0001
Consommation d'aliments sucrés	244 (173)	204 (160)	240 (166)	254 (166)	260 (175)	262 (190)	<0,0001
Consommation de boissons sucrées	48,3 (108)	53,4 (118)	48,9 (113)	47,9 (101)	47 (102)	44,4 (104)	<0,0001
Consommation de jus de fruits	55,7 (79,7)	46,3 (74,8)	55,3 (76,5)	58,4 (77,9)	60,0 (81,5)	58,7 (86,5)	<0,0001
Consommation de féculents	194 (96,2)	189 (93,1)	193 (92,0)	195 (93,4)	19,5 (95,7)	197 (106)	0,02
Apport en FODMAP	18,8 (9,0)	8,6 (2,1)	13,4 (1,2)	17,4 (1,4)	22,2 (1,9)	32,4 (7,6)	<0,0001
Oligosaccharides	2,5 (1,5)	2,0 (0,9)	2,3 (1,0)	2,5 (1,2)	2,6 (1,5)	3,1 (2,4)	<0,0001
Fructanes	2,2 (1,4)	1,7 (0,8)	2,0 (0,9)	2,1 (1,1)	2,3 (1,3)	2,7 (2,3)	<0,0001
Galactooligosaccharides	0,4 (0,3)	0,3 (0,3)	0,4 (0,3)	0,4 (0,3)	0,4 (0,3)	0,4 (0,4)	<0,0001
Lactose	10,4 (7,2)	3,6 (2,1)	6,6 (2,7)	9,2 (3,5)	12,7 (4,5)	19,8 (7,9)	<0,0001
Excès de fructose	4,2 (3,5)	2,1 (1,3)	3,2 (1,9)	4,1 (2,4)	4,9 (3,1)	6,8 (5,2)	<0,0001
Polyols	1,7 (1,9)	0,9 (0,8)	1,3 (1,1)	1,6 (1,3)	1,9 (1,6)	2,7 (3,2)	<0,0001
Sorbitol	1,1 (1,7)	0,5 (0,6)	0,8 (0,9)	1,1 (1,1)	1,3 (1,4)	1,9 (2,9)	<0,0001
Mannitol	0,6 (0,7)	0,4 (0,5)	0,5 (0,5)	0,6 (0,6)	0,6 (0,7)	0,8 (0,9)	<0,0001

[1]Les valeurs sont des chiffres (pourcentages), sauf indication contraire. 1 kcal = 4.18 kJ = 0.00418 MJ. FODMAP, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides et Polyols fermentescibles. IPAQ, International Physical Activity Questionnaire. ET, écart-type.
[2]Quintiles sexe-spécifiques de l'apport en FODMAP ; les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles étaient de 11,25, 15,06, 19,12 et 24,72 g/j chez les femmes et de 12,15, 16,47, 21,00 et 27,44 g/j chez les hommes.
[3]Les *P-valeur*s pour la comparaison brute entre les quintiles d'apport en FODMAP spécifiques au sexe, par ANOVA ou test du χ^2.
[4]Disponible pour 90,339 participants, classés dans les catégories élevé, modéré et faible selon les directives de l'IPAQ.
[5]Chez les femmes ménopausées.
[6] Chez les femmes non-ménopausées.

Figure 12. Contribution relative de chaque type de FODMAP à l'apport total en FODMAP (%), NutriNet-Santé, France, 2009-2020 (*n* = 104 909)

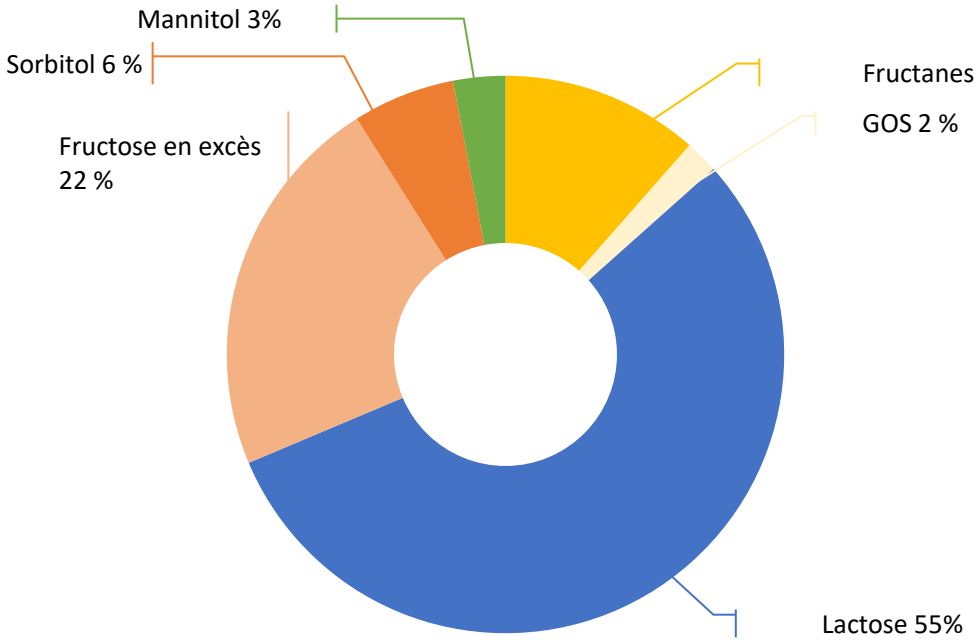
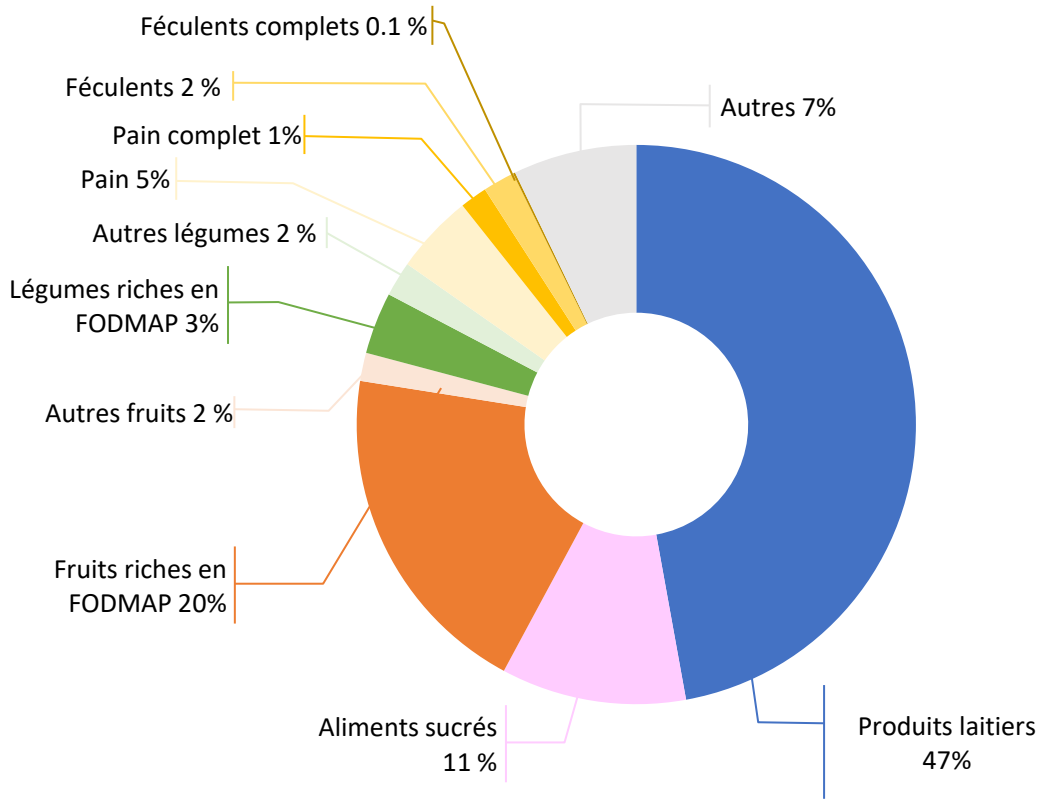


Figure 13. Contribution relative de chaque groupe d'aliments à l'apport total en FODMAP (%), NutriNet-Santé, France, 2009-2020 (*n* = 104 909)



3. Associations entre les apports en FODMAP et le risque de cancer

Au cours du suivi (718 721 personnes-années, durée médiane du suivi = 7,7 ans, intervalle interquartile = 4,6-9,4 ans), 3374 cas incidents de cancer ont été diagnostiqués (dont 982 cancers du sein, 405 cancers de la prostate et 272 cancers colorectaux). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 59,5 ± 12,2 ans. La consommation totale de FODMAP a été associée à un risque global de cancer plus élevé ($HR_{\text{pour le quintile 5 par rapport au quintile 1}}$ = 1,21 ; intervalle de confiance à 95 % = 1,02-1,44 ; *P*-de-tendance = 0,04) (Tableau 18). En particulier, une tendance linéaire a été suggérée entre l'apport en oligosaccharides et le risque global de cancer ($HR_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 1,10 [0,97-1,25] *P* = 0,04). La consommation d'oligosaccharides a été associée à une augmentation du risque de cancer colorectal ($HR_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 1,78 (1,13-2,79) *P* = 0,02). Parmi les oligosaccharides, les fructanes étaient associés à un risque accru de cancer colorectal ($HR_{Q5 \text{ vs. } Q1}$ = 1,44 (0,95-2,16) *P* = 0,04). Aucun autre type de FODMAP n'était associé de manière significative au risque de cancer. Aucune association n'a été suggérée pour le cancer du sein en général (Tableau 18), ni avant ou après la ménopause. Les résultats des analyses de sensibilité ont abouti à des résultats similaires.

Tableau 18. Associations entre les apports en FODMAP et le risque de cancer, NutriNet-Santé, 2009-2020 (n = 104 909)[1]

Localisations de cancer	Expositions		Quintiles sexe-spécifiques[2]					*P*-de tendance
			1	2	3	4	5	
Tous cancers	FODMAP	Participants/Cas incidents	20 981/521	20 982/700	20 982/695	20 982/733	20 982/725	
		HR (IC à 95 %)	1	1,15 (1,02-1,29)	1,11 (0,98-1,26)	1,19 (1,04-1,36)	1,21 (1,02-1,44)	0,04
	Oligosaccharides	Participants/Cas incidents	20 981/601	20 982/623	20 982/658	20 982/686	20 982/806	
		HR (IC à 95 %)	1	0,94 (0,84-1,05)	0,99 (0,88-1,11)	1,03 (0,91-1,17)	1,10 (0,97-1,25)	0,04
	Fructanes	Participants/Cas incidents	20 981/639	20 982/648	20 982/634	20 982/662	20 982/791	
		HR (IC à 95 %)	1	0,95 (0,85-1,06)	0,98 (0,87-1,10)	1,04 (0,92-1,17)	1,08 (0,96-1,23)	0,06
	GOS	Participants/Cas incidents	20 981/437	20 982/605	20 982/767	20 982/816	20 982/749	
		HR (IC à 95 %)	1	1,01 (0,89-1,15)	1,09 (0,96-1,23)	1,05 (0,93-1,19)	1,03 (0,89-1,18)	0,6
	Lactose	Participants/Cas incidents	20 981/600	20 982/736	20 982/759	20 982/671	20 982/608	
		HR (IC à 95 %)	1	1,13 (1,01-1,26)	1,17 (1,03-1,31)	1,09 (0,95-1,26)	1,11 (0,91-1,36)	0,2
	Fructose en excès	Participants/Cas incidents	20 981/469	20 982/652	20 982/698	20 982/770	20 982/785	
		HR (IC à 95 %)	1	1,09 (0,96-1,23)	1,08 (0,96-1,22)	1,11 (0,98-1,26)	1,11 (0,97-1,26)	0,2
	Polyols	Participants/Cas incidents	20 981/357	20 982/582	20 982/679	20 982/853	20 982/903	
		HR (IC à 95 %)	1	1,09 (0,95-1,25)	1,01 (0,89-1,16)	1,09 (0,95-1,25)	1,08 (0,93-1,25)	0,4
	Sorbitol	Participants/Cas incidents	20 981/350	20 982/544	20 982/719	20 982/846	20 982/915	
		HR (IC à 95 %)	1	1,03 (0,90-1,19)	1,09 (0,95-1,25)	1,09 (0,95-1,25)	1,09 (0,95-1,26)	0,2
	Mannitol	Participants/Cas incidents	20 981/396	20 982/639	20 982/710	20 982/796	20 982/833	
		HR (IC à 95 %)	1	1,12 (0,98-1,27)	1,10 (0,97-1,25)	1,11 (0,97-1,26)	1,16 (1,01-1,32)	0,09
Cancer du sein	FODMAP	Participants/Cas incidents	16 519/130	16 519/215	16 519/217	16 519/231	16 519/189	
		HR (IC à 95 %)	1	1,33 (1,06-1,66)	1,29 (1,02-1,63)	1,36 (1,05-1,76)	1,10 (0,79-1,53)	0,4
	Oligosaccharides	Participants/Cas incidents	16 519/169	16 519/183	16 519/194	16 519/219	16 519/217	
		HR (IC à 95 %)	1	0,97 (0,78-1,20)	0,99 (0,79-1,23)	1,10 (0,87-1,37)	1,01 (0,79-1,29)	0,6
	Fructanes	Participants/Cas incidents	16 519/177	16 519/180	16 519/192	16 519/217	16 519/216	
		HR (IC à 95 %)	1	0,92 (0,74-1,14)	1,00 (0,81-1,24)	1,12 (0,90-1,40)	1,02 (0,81-1,29)	0,4
	GOS	Participants/Cas incidents	16 519/125	16 519/169	16 519/242	16 519/251	16 519/195	
		HR (IC à 95 %)	1	0,96 (0,76-1,21)	1,19 (0,95-1,50)	1,11 (0,88-1,40)	0,93 (0,71-1,21)	1
	Lactose	Participants/Cas incidents	16 519/151	16 519/207	16 519/241	16 519/214	16 519/169	
		HR (IC à 95 %)	1	1,21 (0,97-1,50)	1,38 (1,09-1,73)	1,28 (0,98-1,68)	1,14 (0,78-1,66)	0,1
	Fructose en excès	Participants/Cas incidents	16 519/132	16 519/199	16 519/218	16 519/229	16 519/204	
		HR (IC à 95 %)	1	1,13 (0,90-1,42)	1,16 (0,93-1,46)	1,13 (0,90-1,42)	1,00 (0,78-1,29)	0,8

	Polyols	Participants/Cas incidents	16 519/108	16 519/185	16 519/194	16 519/234	16 519/261	
		HR (IC à 95 %)	1	1,15 (0,91-1,47)	0,99 (0,77-1,27)	1,04 (0,81-1,34)	1,11 (0,85-1,45)	0,8
	Sorbitol	Participants/Cas incidents	16 519/117	16 519/164	16 519/210	16 519/218	16 519/273	
		HR (IC à 95 %)	1	0,96 (0,75-1,22)	0,98 (0,77-1,25)	0,88 (0,69-1,12)	1,03 (0,80-1,32)	0,9
	Mannitol	Participants/Cas incidents	16 519/110	16 519/206	16 519/213	16 519/230	16 519/223	
		HR (IC à 95 %)	1	1,36 (1,07-1,73)	1,27 (1,00-1,61)	1,25 (0,98-1,60)	1,24 (0,97-1,59)	0,5
Cancer de la prostate	FODMAP	Participants/Cas incidents	4 462/53	4 463/75	4 463/90	4 463/90	4 463/97	
		HR (IC à 95 %)	1	1,08 (0,75-1,56)	1,18 (0,82-1,71)	1,13 (0,76-1,69)	1,10 (0,67-1,82)	0,7
	Oligosaccharides	Participants/Cas incidents	4 462/62	4 463/81	4 463/79	4 463/76	4 463/107	
		HR (IC à 95 %)	1	1,03 (0,73-1,44)	1,01 (0,71-1,43)	0,91 (0,63-1,32)	1,13 (0,77-1,66)	0,8
	Fructanes	Participants/Cas incidents	4 462/70	4 463/80	4 463/79	4 463/71	4 463/105	
		HR (IC à 95 %)	1	0,98 (0,70-1,36)	1,02 (0,73-1,44)	0,92 (0,64-1,32)	1,09 (0,76-1,56)	0,7
	GOS	Participants/Cas incidents	4 462/46	4 463/68	4 463/105	4 463/100	4 463/86	
		HR (IC à 95 %)	1	0,97 (0,66-1,41)	1,07 (0,75-1,53)	0,91 (0,63-1,33)	0,79 (0,51-1,21)	0,3
	Lactose	Participants/Cas incidents	4 462/70	4 463/88	4 463/93	4 463/75	4 463/79	
		HR (IC à 95 %)	1	1,09 (0,79-1,51)	1,12 (0,79-1,58)	0,93 (0,61-1,41)	0,93 (0,52-1,68)	0,8
	Fructose en excès	Participants/Cas incidents	4 462/44	4 463/60	4 463/93	4 463/101	4 463/107	
		HR (IC à 95 %)	1	0,98 (0,66-1,46)	1,30 (0,90-1,89)	1,30 (0,89-1,90)	1,24 (0,83-1,86)	0,1
	Polyols	Participants/Cas incidents	4 462/24	4 463/64	4 463/76	4 463/130	4 463/111	
		HR (IC à 95 %)	1	1,31 (0,81-2,10)	1,03 (0,64-1,65)	1,30 (0,82-2,07)	1,03 (0,63-1,70)	0,8
	Sorbitol	Participants/Cas incidents	4 462/21	4 463/72	4 463/76	4 463/127	4 463/109	
		HR (IC à 95 %)	1	1,50 (0,92-2,46)	1,04 (0,63-1,72)	1,31 (0,80-2,14)	1,00 (0,60-1,67)	0,3
	Mannitol	Participants/Cas incidents	4 462/33	4 463/63	4 463/96	4 463/104	4 463/109	
		HR (IC à 95 %)	1	0,97 (0,63-1,48)	1,22 (0,81-1,83)	1,12 (0,74-1,69)	1,13 (0,74-1,72)	0,5
Cancer colorectal	FODMAP	Participants/Cas incidents	20 981/51	20 982/48	20 982/52	20 982/67	20 982/54	
		HR (IC à 95 %)	1	0,85 (0,57-1,28)	0,95 (0,62-1,45)	1,29 (0,82-2,03)	1,20 (0,66-2,16)	0,2
	Oligosaccharides	Participants/Cas incidents	20 981/45	20 982/54	20 982/52	20 982/49	20 982/72	
		HR (IC à 95 %)	1	1,21 (0,81-1,82)	1,26 (0,83-1,93)	1,28 (0,82-2,01)	1,78 (1,13-2,79)	0,02
	Fructanes	Participants/Cas incidents	20 981/57	20 982/51	20 982/41	20 982/51	20 982/72	
		HR (IC à 95 %)	1	0,93 (0,63-1,37)	0,86 (0,56-1,31)	1,15 (0,76-1,75)	1,44 (0,95-2,16)	0,04
	GOS	Participants/Cas incidents	20 981/28	20 982/54	20 982/62	20 982/69	20 982/59	
		HR (IC à 95 %)	1	1,40 (0,88-2,22)	1,37 (0,87-2,17)	1,39 (0,87-2,23)	1,32 (0,78-2,24)	0,4
	Lactose	Participants/Cas incidents	20 981/49	20 982/62	20 982/61	20 982/59	20 982/41	

	HR (IC à 95 %)	1	1,21 (0,82-1,79)	1,22 (0,80-1,87)	1,28 (0,78-2,12)	1,05 (0,50-2,18)	0,5
Fructose en excès	Participants/Cas incidents	20 981/42	20 982/59	20 982/53	20 982/59	20 982/59	
	HR (IC à 95 %)	1	1,14 (0,76-1,71)	0,96 (0,63-1,47)	1,00 (0,65-1,53)	0,98 (0,62-1,56)	0,7
Polyols	Participants/Cas incidents	20 981/22	20 982/45	20 982/54	20 982/78	20 982/73	
	HR (IC à 95 %)	1	1,35 (0,80-2,26)	1,28 (0,76-2,14)	1,59 (0,95-2,66)	1,47 (0,85-2,53)	0,2
Sorbitol	Participants/Cas incidents	20 981/23	20 982/40	20 982/56	20 982/81	20 982/72	
	HR (IC à 95 %)	1	1,13 (0,67-1,90)	1,27 (0,76-2,11)	1,58 (0,95-2,63)	1,35 (0,79-2,30)	0,1
Mannitol	Participants/Cas incidents	20 981/26	20 982/51	20 982/59	20 982/68	20 982/68	
	HR (IC à 95 %)	1	1,34 (0,83-2,17)	1,36 (0,84-2,19)	1,39 (0,86-2,26)	1,41 (0,86-2,30)	0,3

HR : *hazard ratios* (rapport de risque) cause spécifique, IC : Intervalle de confiance. FODMAP, *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols*, GOS : galactooligosaccharides.

[1]La durée médiane de suivi pour le cancer global/colorectal, le cancer du sein et le cancer de la prostate était, respectivement de, 7,7, 7,6 et 8,0 ans. Les personnes-années étaient, respectivement, de 718 721 ; 560 924 ; 157 797.

Le modèle de Cox a été ajusté pour (= modèle principal) : l'âge (en échelle de temps), le sexe (sauf pour les cancers du sein et de la prostate), l'indice de masse corporelle (en continu, kg/m²), la taille (continue, cm), l'activité physique (variable IPAQ: élevée, modérée, faible, valeur manquante), le statut tabagique (jamais, ancien, fumeur actuel), le niveau d'éducation (avant le baccalauréat, < bac+2, ≥ bac+2), le nombre d'enregistrements alimentaires sur 24h (continu), les antécédents familiaux de cancer (oui, non), la prévalence de dyslipidémie (oui, non), la prévalence d'hypertension (oui, non), l'apport énergétique sans alcool (variable continue : kcal/j), la consommation d'alcool (continue, g/j), et les apports en (variables continues, g/j) : sodium, acides gras saturés, fibres, fruits et légumes, céréales complètes, viande, produits de la mer et produits laitiers.

Par ailleurs, les modèles étaient mutuellement ajustés pour les apports en FODMAP autres que celui étudié et les analyses sur le total des FODMAP étaient ajustées sur les consommations de sucres simples totaux en excluant les FODMAP.

Les modèles de cancer du sein ont également été ajustés pour : l'âge aux premières règles (< 12 ans, ≥ 12 ans), l'âge au premier enfant (pas d'enfant, avant 30 ans, 30 ans et plus), le nombre d'enfants biologiques (continu), le statut ménopausique (ménopausée, non ménopausée), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non), le traitement hormonal de la ménopause (oui, non).

[2] Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles de FODMAP étaient de 11,25, 15,06, 19,12 et 24,72 g/j chez les femmes et de 12,15, 16,47, 21,00 et 27,44 g/j chez les hommes.

Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles d'oligosaccharides étaient de 1,47, 1,90, 2,33 et 3,00 g/j chez les femmes et de 1,89, 2,43, 2,97 et 3,77 g/j chez les hommes.

Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles de fructanes étaient de 1,23, 1,61, 1,98 et 2,57 g/j chez les femmes et de 1,57, 2,04, 2,50 et 3,18 g/j chez les hommes.

Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles de GOS étaient de 0,14, 0,22, 0,31 et 0,46 g/j chez les femmes et de 0,20, 0,31, 0,42 et 0,62 g/j chez les hommes.

Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles de lactose étaient de 4,39, 7,34, 10,66 et 15,70 g/j chez les femmes et de 4,01, 7,10, 10,63 et 16,32 g/j chez les hommes.

Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles d'excès de fructose étaient de 1,57, 2,63, 3,91 et 5,99 g/j chez les femmes et de 1,75, 3,01, 4,64 et 7,25 g/j chez les hommes.

Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles polyols étaient de 0,44, 0,92, 1,51 et 2,47 g/j chez les femmes et de 0,54, 1,12, 1,80 et 2,89 g/j chez les hommes.

Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles de sorbitol étaient de 0,19, 0,46, 0,86 et 1,66 g/j chez les femmes et de 0,23, 0,55, 1,00 et 1,90 g/j chez les hommes.

Les seuils spécifiques au sexe pour les quintiles de mannitol étaient de 0,09, 0,25, 0,46 et 0,85 g/j chez les femmes et de 0,14, 0,35, 0,59 et 1,01 g/j chez les hommes.

Risques compétitifs détaillés en Annexe 3, *Supplementary Table 1*.

Principaux résultats et conclusion de l'étude

Dans la cohorte NutriNet-Santé (104 909 participants) la consommation totale de FODMAP était associée à une augmentation du risque de cancer (*n* = 3374 cas incidents, $HR_{\text{pour le Q5 par rapport à Q1}}$: 1,21 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,02-1,44 ; *P*-de-tendance = 0,04). En particulier, les oligosaccharides semblaient être le type de FODMAP le plus associé au risque de cancer, en effet, une tendance était suggérée pour l'ensemble des cancers ($HR_{\text{Q5 vs. Q1}}$: 1,10 [0,97-1,25] *P* = 0,04) et plus spécifiquement pour le cancer colorectal (*n* = 272, $HR_{\text{Q5 vs. Q1}}$: 1,78 [1,13-2,79] *P*-de-tendance = 0,02).

Les résultats de cette étude suggèrent une association significative entre la consommation de FODMAP et le risque de développement d'un cancer. D'autres études épidémiologiques et expérimentales sont nécessaires pour confirmer ces résultats et fournir des données sur les mécanismes sous-jacents potentiels.

II. EDULCORANTS ARTIFICIELS ET RISQUES DE CANCER ET DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES

A. Edulcorants et risque de cancer

Rappel du contexte et des objectifs

L'industrie agroalimentaire utilise des édulcorants artificiels dans une large gamme d'aliments et de boissons en remplacement des sucres ajoutés, dont les effets délétères sur plusieurs maladies chroniques sont désormais bien établis. L'innocuité de ces additifs alimentaires fait l'objet d'un débat, les résultats concernant leur rôle dans l'étiologie de diverses maladies étant contradictoires. En particulier, leur cancérogénicité a été suggérée par plusieurs études expérimentales, mais des preuves épidémiologiques solides font défaut.

Ainsi, notre objectif était d'étudier les associations entre les apports en édulcorants artificiels (total de toutes les sources alimentaires, et les plus fréquemment consommés : aspartame [E951], acésulfame-K [E950] et sucralose [E955]) et le risque de cancer (toutes localisations et par site).

1. Méthodes

Étant donné qu'une proportion importante de la population n'était pas consommatrice d'édulcorants artificiels, les participants ont été classés en trois groupes de consommation : les non-consommateurs, les faibles consommateurs (c'est-à-dire les participants dont la consommation d'édulcorants artificiels était inférieure à la médiane parmi les consommateurs) et les forts consommateurs (apport en édulcorants supérieur à la médiane).

Les associations entre la consommation d'édulcorants (somme de tous les édulcorants et édulcorants individuels suffisamment consommés pour pouvoir être étudiés individuellement : aspartame [E951], acésulfame-K [E950] et sucralose [E955]) et le risque de cancer (toutes localisations et par site) ont été évaluées par des modèles de Cox avec l'âge en échelle de temps. Les localisations de cancer spécifiques considérées dans cette étude étaient les cancers du sein et de la prostate (soit les cancers les plus fréquents chez les femmes et les hommes en France (316) et dans la cohorte) ainsi que le groupe des cancers liés à l'obésité (i.e., ceux pour lesquels l'obésité est impliquée dans leur étiologie comme l'un des facteurs de risque ou de protection, selon le WCRF / AICR, indépendamment de l'IMC (97) : côlon-rectum, estomac, foie, bouche, pharynx, larynx, œsophage, sein [avec des associations opposées avant et après la ménopause],

ovaire, endomètre et prostate). Les rapports de risque (HR) et les indices de confiance à 95 % ont été estimés avec le groupe des non-consommateurs comme catégorie de référence et le *P*-de-tendance a été obtenue en utilisant le score ordinal de chaque groupe (non-consommateurs : 1, faibles consommateurs : 2, forts consommateurs : 3). La linéarité a été évaluée en comparant le modèle avec les trois catégories distinctes de consommation d'édulcorants à un modèle avec une tendance linéaire en utilisant le critère d'information d'Akaïke. Des analyses avec les consommateurs (dans leur ensemble) par rapport aux non-consommateurs ont également été réalisées, et ce modèle avec deux catégories d'exposition a été comparé au modèle principal avec un test d'hétérogénéité. Les valeurs manquantes pour les variables d'ajustement ont été imputées avec la méthode des imputations multiples (319) (15 jeux de données imputés) pour les covariables suivantes : statut tabagique (0,13 % de données manquantes), niveau d'éducation (0,79 %), activité physique (13. 89 %), prévalence du diabète (0,50 %), IMC (2,90 %), âge au premier enfant (< 0,01 %), âge aux premières règles (0,73 %), nombre d'enfants biologiques (< 0,01 %), statut ménopausique (0,55 %), âge à la ménopause (0,02 %) et traitement hormonal de la ménopause (0,73 %). Les analyses principales ont été ajustées sur les covariables suivantes : caractéristiques sociodémographiques (âge [en échelle de temps], sexe [sauf pour les analyses du cancer du sein et de la prostate], niveau d'éducation), caractéristiques du mode de vie (activité physique [catégorie IPAQ] (288), statut tabagique, nombre de cigarettes fumées en paquets-années), caractéristiques anthropométriques (IMC, taille, pourcentage de prise de poids pendant le suivi), antécédents médicaux personnels et familiaux (prévalence du diabète de type 1 ou 2, antécédents familiaux de cancer), nombre d'enregistrements alimentaires de 24 heures et apports initiaux en énergie et en groupes d'aliments/nutriments clés pour lesquels un rôle direct ou indirect dans l'étiologie du cancer a été fortement suggéré (6) (alcool, sodium, acides gras saturés, fibres, sucre, fruits et légumes, aliments complets et produits laitiers). Les analyses du cancer du sein ont été ajustées sur l'âge aux premières règles, l'âge au premier enfant, le nombre d'enfants biologiques, le statut ménopausique, l'utilisation de contraceptifs oraux et de traitement hormonal de la ménopause. Dans les analyses spécifiques à un édulcorant artificiel, les modèles ont été mutuellement ajustés pour la consommation totale de tous les autres édulcorants artificiels. Des modèles ajustés uniquement sur l'âge et le sexe ont également été réalisés afin de les comparer avec les modèles complètement ajustés pour les associations entre les édulcorants artificiels (total, aspartame, acésulfame-K et sucralose) et le risque de cancer (totaux, sein, prostate et liés à l'obésité).

Afin d'explorer la question de quel facteur, entre sucre et édulcorants artificiels, serait le plus problématique en ce qui concerne le risque de cancer, les participants ont été répartis en six classes en fonction de leurs niveaux de consommation d'édulcorants artificiels (non-consommateurs, faibles consommateurs et forts consommateurs) et de sucre (apport inférieur ou supérieur à la limite recommandée en France de 100 g/j (4)). Les risques de cancer ont été comparés deux par deux entre les six catégories, et en particulier entre les catégories « forte consommation d'édulcorants et apports en sucre inférieure à 100 g/j » et « non-consommation d'édulcorants et apports en sucre supérieurs à 100 g/j », cette dernière catégorie étant la catégorie de référence.

D'autres analyses ont été menées pour étudier les associations entre la consommation d'édulcorants artificiels et les cancers du sein avant et après la ménopause séparément, et l'hétérogénéité liée à la ménopause a été évaluée à l'aide de tests de rapport de vraisemblance comparant la log-vraisemblance estimée d'un modèle à celle du même modèle auquel était ajouté un terme d'interaction multiplicatif pour le statut ménopausique et l'exposition aux édulcorants. Les interactions entre l'IMC ($< / \geq 25$ kg/m²) et chaque édulcorant artificiel ont été testées pour tous les résultats étudiés en entrant le produit des deux variables dans les modèles de Cox. De même, les interactions entre les trois principaux édulcorants artificiels (aspartame, acésulfame-K et sucralose) ont été testées pour tous les résultats étudiés en incluant le produit des trois variables dans les modèles de Cox. La problématique de l'exposition à plusieurs édulcorants a été explorée en classant les consommateurs d'édulcorants en consommateurs d'un type d'édulcorant artificiel, consommateurs de deux édulcorants différents, et consommateurs de trois édulcorants différents, et en comparant le risque global de cancer deux par deux dans ces catégories, en ajustant pour la dose totale de consommation d'édulcorant.

Une série d'analyses de sensibilité a été réalisée, notamment en restreignant la population étudiée aux participants ayant au moins quatre enregistrements alimentaires de 24 heures et en excluant les participants diabétiques. Des modèles avec des ajustements supplémentaires pour l'apport en sucres ajoutés, la consommation de boissons sucrées, la part des aliments ultra-transformés dans l'alimentation, le fait de suivre un régime amaigrissant/restrictif en calories, et les modèles alimentaires « sains » et « occidentaux » (dérivés de l'analyse en composantes principales) au lieu des groupes d'aliments, ainsi que des modèles avec les apports en édulcorants codés comme des variables d'exposition dépendantes du temps, ont également été testés. En outre, étant donné que certains participants atteints d'un cancer en phase précoce ou subclinique pourraient avoir changé leurs habitudes alimentaires au cours des mois précédant

leur diagnostic, des analyses de sensibilité avec un suivi commençant deux ans après l'inclusion dans la cohorte ont été réalisées, dans l'objectif de limiter ce potentiel biais de causalité inverse.

2. Caractéristiques de la population et apports en édulcorants

Au total, 102 865 participants (78,5 % de femmes) ont été inclus dans les analyses. L'âge moyen au départ était de 42,2 ± 14,5 ans. Le nombre moyen d'enregistrements alimentaires de 24 heures par participant était de 5,6 (écart-type = 3,0). Les édulcorants étaient consommés par 36,9 % des participants. Le Tableau 19 présente les caractéristiques de base de la population étudiée par catégories de consommation totale d'édulcorants artificiels. Par rapport aux non-consommateurs (comparaisons descriptives non ajustées), les plus forts consommateurs avaient tendance à être plus souvent des femmes, plus jeunes, fumeurs, moins actifs physiquement, avec un niveau d'éducation plus élevé et étaient plus susceptibles d'avoir un diabète prévalent. Leurs apports en : énergie, alcool, acides gras saturés, fibres, fruits et légumes et céréales complètes étaient plus faibles et leurs consommations de : sodium, sucre, produits laitiers, aliments et boissons sucrés et boissons non alcoolisées non sucrées étaient plus élevées. Le principal édulcorant consommé était l'aspartame, contribuant à 58 % des apports, suivi de l'acésulfame-K (29 %) et du sucralose (10 %) (Figure 14). Ces trois édulcorants étaient respectivement consommés par 28 %, 34 % et 14 % de la population étudiée. Les consommations d'aspartame et d'acésulfame-K de tous les participants étaient inférieures aux doses journalières admissibles (DJA) de 40 mg/kg de poids corporel/jour et de 9 mg/kg de poids corporel/jour, respectivement ; seuls 5 participants dépassaient la DJA de 15 mg/kg de poids corporel/jour pour le sucralose (320). Les boissons sans sucres ajoutés, les édulcorants de table et les yaourts/fromages blancs édulcorés étaient les principaux contributeurs à la consommation totale d'édulcorants artificiels, représentant respectivement, 53 %, 29 % et 8 % des apports (Figure 15). Les participants étaient fréquemment consommateurs de plusieurs types d'édulcorants artificiels, et 7,1 % de la population étudiée totale était consommatrice des trois principaux édulcorants artificiels.

Tableau 19. Caractéristiques de la population étudiée, NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (n = 102 865)[1] – étude des associations entre exposition aux édulcorants artificiels et risque de cancer

Caractéristiques	Tous les participants	Catégories d'apport en édulcorants[2]			*P*-valeur[3]
		Non-consommateurs	Plus faibles consommateurs	Plus forts consommateurs	
Nombre de participants (%)	102 865	64 892 (63,08)	18 986 (18,46)	18 987 (18,46)	
Age, années, moyenne (ET)	42,22 (14,50)	42,82 (14,70)	42,10 (14,54)	40,31 (13,57)	<0,001
Femmes (%)	80 711 (78,46)	49 349 (76,05)	15 681 (82,59)	15 681 (82,59)	<0,001
Taille, cm, moyenne (ET)	166,93 (8,18)	167,24 (8,28)	166,17 (7,94)	166,61 (8,00)	<0,001
Indice de masse corporelle, kg/m², moyenne (ET)	23,69 (4,48)	23,29 (4,17)	23,79 (4,49)	24,96 (5,20)	<0,001
Antécédents familiaux de cancer (%)	39 040 (37,95)	26 643 (37,97)	7 493 (39,46)	6 904 (36,36)	<0,001
Diabète de type 1 prévalent (%)	254 (0,25)	118 (0,18)	43 (0,23)	93 (0,49)	<0,001
Diabète de type 2 prévalent (%)	1 522 (1,48)	676 (1,04)	321 (1,69)	525 (2,76)	<0,001
Études supérieures (%)					<0,001
Non	18 062 (17,42)	11 523 (17,75)	3 263 (17,19)	3 276 (17,25)	
Oui, < 2 ans	17 921 (17,42)	11 269 (17,36)	3 304 (17,40)	3 3348 (17,63)	
Oui, ≥ 2 ans	66 894 (65,02)	41 109 (64,88)	12 420 (65,41)	12 365 (65,12)	
Statut tabagique (%)					<0,001
Fumeur	17 945 (17,44)	11 188 (17,24)	2 898 (15,26)	3 859 (20,32)	
Ancien fumeur	33 030 (32,11)	20 576 (31,70)	6 031 (31,76)	6 423 (33,82)	
Non-fumeur	51 902 (50,45)	33 137 (51,06)	10 058 (52,97)	8 707 (45,85)	
Niveau d'activité physique IPAQ[4] (%)					<0,001
Faible	21 443 (20,84)	13 159 (20,28)	4 070 (21,44)	4 214 (22,19)	
Modéré	38 152 (37,09)	23 910 (36,84)	7 310 (38,50)	6 932 (36,51)	
Elevé	29 023 (28,21)	18 919 (29,15)	5 093 (26,82)	5 011 (26,39)	
Nombre d'enfants biologiques, moyenne (ET)	1,28 (1,28)	1,32 (1,31)	1,26 (1,23)	1,18 (1,21)	<0,001
Ménopausée ou péri-ménopausée (%)	28 694 (35,54)	18 019 (36,51)	5 940 (37,88)	4 735 (30,19)	<0,001
Utilisation de traitement hormonal de la ménopause, oui[5] (%)	3 482 (4,31)	2 064 (4,18)	738 (4,71)	680 (4,34)	0,0187

Utilisation d'un mode de contraception oral, oui[6] (%)	22 991 (28,48)	13 052 (26,44)	4 740 (30,23)	5 199 (33,15)	<0,001
Apport énergétique sans alcool, kcal/j, moyenne (ET)	1901,69 (471,70)	1913,09 (478,76)	1895,27 (435,87)	1869,15 (480,16)	<0,001
Consommation d'alcool, g/j, moyenne (ET)	7,81 (11,88)	8,12 (12,31)	7,65 (11,09)	6,89 (11,05)	<0,001
Apport en acides gras saturés, g/j, moyenne (ET)	33,21 (12,19)	33,57 (12,34)	33,22 (11,25)	31,95 (12,46)	<0,001
Apport en sodium, mg/j, moyenne (ET)	2719,72 (892,27)	2709,80 (905,87)	2728,75 (826,30)	2744,62 (908,26)	<0,001
Apport en fibres, g/j, moyenne (ET)	19,48 (7,26)	19,82 (7,56)	19,03 (6,32)	18,77 (7,02)	<0,001
Apport en sucre, g/j, moyenne (ET)	93,47 (33,45)	92,93 (33,85)	95,45 (31,03)	93,35 (34,34)	<0,001
Apport en sucres ajoutés, g/j, moyenne (ET)	38,58 (23,92)	38,35 (23,73)	40,12 (22,69)	37,84 (25,66)	<0,001
Pourcentage d'énergie par les sucres ajoutés, % moyenne (ET)	7,95 (4,18)	7,88 (4,15)	8,31 (3,97)	7,85 (4,45)	<0,001
Consommation de boissons sucrées, ml/j, moyenne (ET)	47,94 (107,32)	42,81 (103,77)	55,54 (99,11)	57,90 (124,64)	<0,001
Consommation de fruits et légumes, g/j, moyenne (ET)	405,11 (220,56)	409,05 (223,10)	399,24 (198,46)	397,54 (232,19)	<0,001
Consommation d'aliments complets, g/j, moyenne (ET)	34,46 (46,52)	36,01 (49,66)	31,67 (38,98)	31,98 (41,91)	<0,001
Consommation de produits laitiers, g/j, moyenne (ET)	196,48 (148,63)	183,56 (145,11)	202,70 (138,01)	234,40 (163,17)	<0,001
Aliments ultra-transformés, % de l'alimentation en g/j, moyenne (ET)	17,47 (9,98)	16,04 (9,17)	17,50 (8,73)	22,32 (12,07)	<0,001
Régime de perte de poids pendant les deux premières années de suivi (%)	17 569 (17,08)	7 747 (11,94)	3 626 (19,10)	6 196 (32,63)	<0,001
Apport en édulcorants, mg/j, moyenne (ET)	16,07 (49,74)	0,00 (0,00)	7,62 (5,05)	79,43 (91,72)	<0,001
Aspartame (E 951)	9,35 (31,84)	0,00 (0,00)	3,24 (4,06)	47,42 (60,75)	<0,001
Acésulfame-K (E 950)	4,64 (15,14)	0,00 (0,00)	2,74 (2,86)	22,39 (29,01)	<0,001
Sucralose (E 955)	1,59 (16,21)	0,00 (0,00)	1,09 (1,98)	7,52 (37,08)	<0,001

[1]Les valeurs sont des chiffres (pourcentages), sauf indication contraire. 1 kcal = 4.18 kJ = 0.00418 MJ. IPAQ : International Physical Activity Questionnaire.

[2]Les catégories de consommation ont été définies comme suit : non-consommateurs, plus faibles consommateurs et plus forts consommateurs, séparés par la médiane par sexe parmi les consommateurs, c'est-à-dire 17,44 mg/j chez les hommes et 19,00 mg/j chez les femmes.

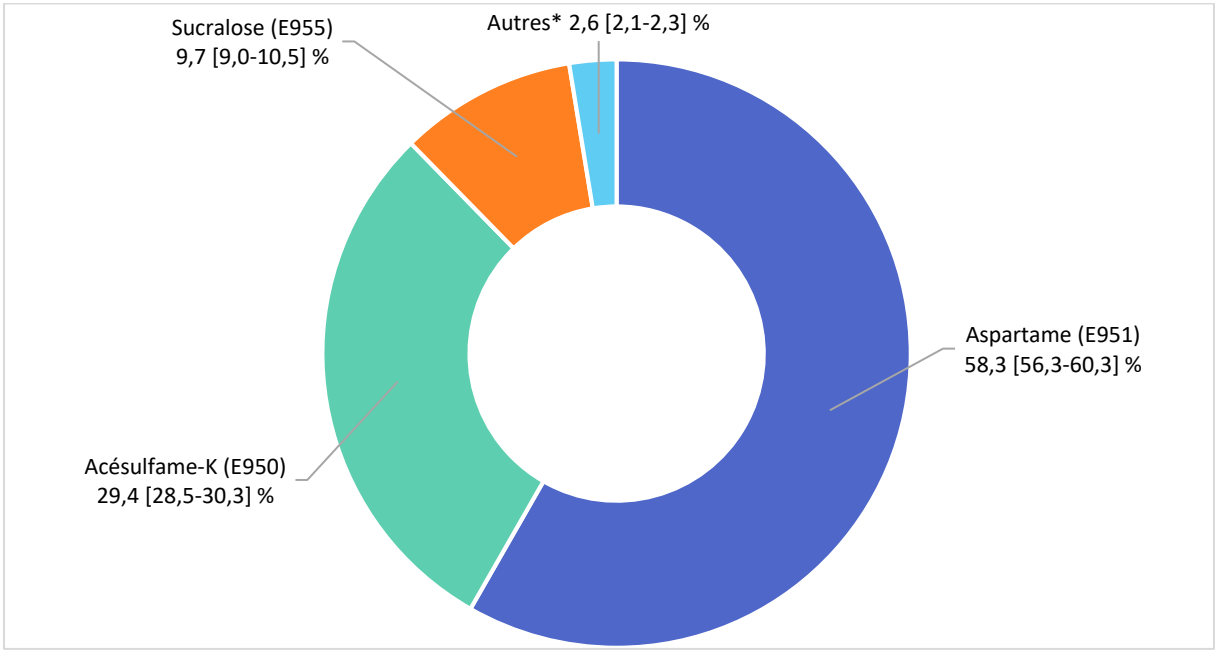
[3]Les *P-valeur*s pour la comparaison brute entre les trois groupes d'apport en édulcorant, par ANOVA ou test du χ^2.

[4]Disponible pour 88 618 participants, classés dans les catégories élevé, modéré et faible selon les directives de l'IPAQ.

[5]Chez les femmes ménopausées.

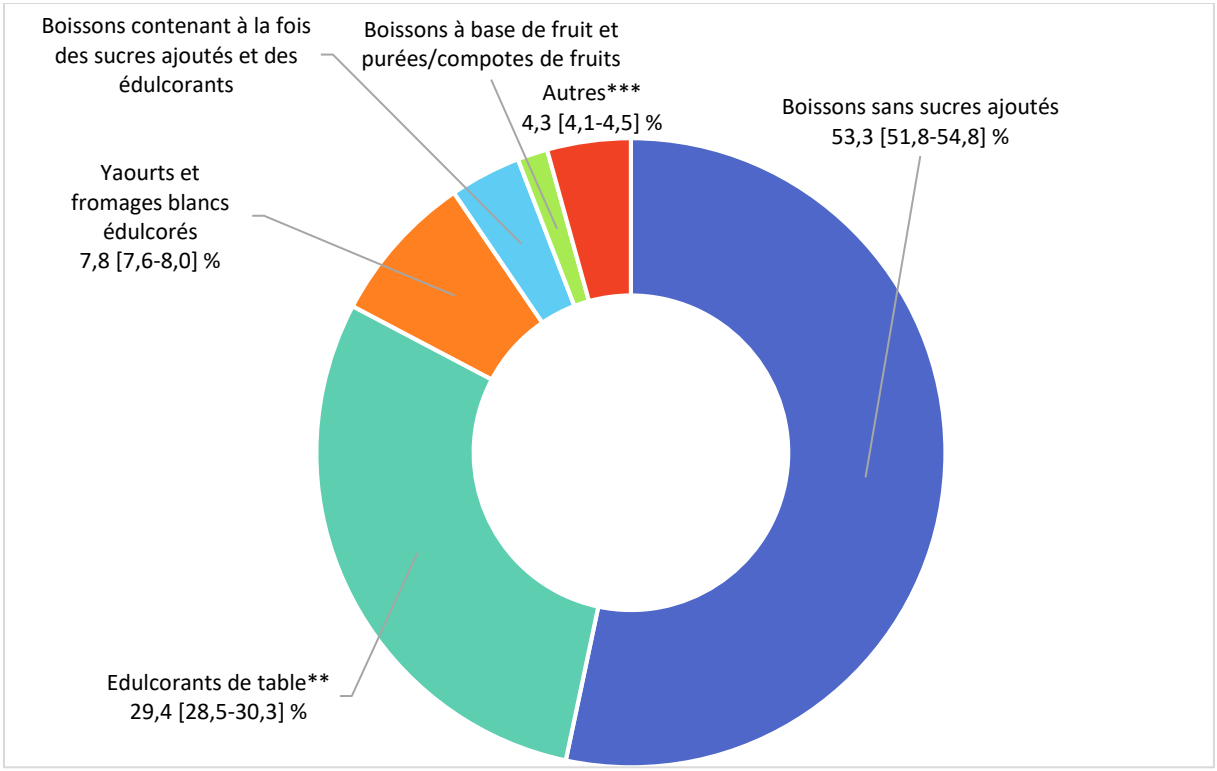
[6]Chez les femmes non-ménopausées.

Figure 14. Contribution relative de chaque édulcorant artificiel spécifique à la consommation totale d'édulcorants artificiels (pourcentage), NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (*n* = 102 865)



**Cyclamates (E952), saccharine (E954), thaumatine (E957), néohesperidine dihydrochalcone (E959), glycosides de stéviol (E960), sels aspartame-acésulfame (E962).*

Figure 15. Contribution relative de chaque groupe alimentaire à la consommation totale d'édulcorants artificiels (en pourcentage), NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (*n* = 102 865)



***Utilisé sous forme liquide, en poudre ou comprimés, ajouté par les participants dans les yaourts, les boissons chaudes, etc. ou en cuisine.*

****Substituts alimentaires hyperprotéinés, aliments sucrés, biscuits, gâteaux, pâtisseries, céréales pour petit-déjeuner, sauces, aliments salés, produits de la pêche ultra-transformés.*

3. Associations entre les apports en édulcorants et le risque de cancer

Au cours du suivi (708 905 personnes-années, durée médiane du suivi = 7,7 ans, intervalle interquartile = 4,7-9,4 ans), 3358 cas incidents de cancer ont été diagnostiqués (parmi lesquels 982 cancers du sein, 403 cancers de la prostate et 2023 cancers liés à l'obésité). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 59,5 ± 12,2 ans.

La consommation d'édulcorants artificiels était associée au risque de cancer, toutes localisations (HR pour les plus forts consommateurs par rapport aux non-consommateurs = 1,13 [IC 95 % = 1,03-1,25], *P*-de-tendance = 0,002) (Tableau 20). En particulier, des risques de cancer plus élevés ont été observés pour l'aspartame (HR = 1,15 [1,03-1,28], *P* = 0,002) et l'acésulfame-K (HR = 1,13 [1,01-1,26], *P* = 0,007). Des risques accrus ont été observés pour le cancer du sein (HR = 1,22 [1,01-1,48], *P* = 0,036, pour l'aspartame) et les cancers liés à l'obésité (HR = 1,13 [1,00-1,28], *P* = 0,036, pour l'ensemble des édulcorants artificiels, et HR = 1,15 [1,01-1,32], *P* = 0,026, pour l'aspartame). Dans l'ensemble, des associations similaires ont été observées chez les femmes non ménopausées et ménopausées. Les tests d'hétérogénéité n'ont révélé aucune différence entre les modèles préménopause et postménopause pour les édulcorants artificiels totaux, l'aspartame et l'acésulfame-K (*P* d'hétérogénéité = 0,440, 0,332 et 0,539, respectivement). Le *P* d'hétérogénéité était de 0,015 pour le sucralose, mais les associations avec le risque de cancer étaient non significatives dans les deux strates de la population pour cet additif, avec un faible nombre de consommateurs par strate. Aucune association n'a été identifiée avec le cancer de la prostate (Tableau 20). Les modèles non ajustés versus complètement ajustés montraient des résultats similaires.

Les associations retrouvées dans les analyses construites sur un modèle en deux catégories (non-consommateurs versus consommateurs) sont cohérentes avec celles des analyses en trois groupes (non-consommateurs, plus faibles consommateurs et plus forts consommateurs). Les tests d'hétérogénéité effectués n'ont révélé aucune différence entre le modèle à deux catégories et le modèle à trois catégories (tous les $P > 0,05$). La comparaison du modèle avec trois catégories de consommation au modèle avec une tendance linéaire à travers les catégories n'a pas fourni de preuve de non-linéarité ($P = 0,107$, 0,250, 0,348, et 0,437 pour les édulcorants artificiels totaux, l'aspartame, l'acésulfame-K, et le sucralose, respectivement, pour le modèle de cancer au global). Après ajustement pour la dose totale d'exposition aux édulcorants artificiels, le risque de cancer ne différait pas entre les participants consommant un, deux ou trois édulcorants différents ($P > 0,05$ pour toutes les comparaisons deux par deux). Aucune

interaction n'a été détectée entre l'exposition aux édulcorants artificiels et l'IMC, ni entre les trois principaux édulcorants artificiels.

Les analyses avec la variable composite à six catégories, combinant les consommations d'édulcorants et de sucre, ont révélé un risque accru de cancer associé à la fois aux consommations d'édulcorants artificiels et de sucre. Cependant, aucune différence n'a été détectée entre les catégories « forte consommation d'édulcorants et apports en sucre inférieure à 100 g/j » et « non consommation d'édulcorants et apports en sucre supérieure à 100 g/j ». Dans l'ensemble, les résultats sont restés similaires dans toutes les analyses de sensibilité.

Tableau 20. Associations entre les apports totaux en édulcorants artificiels, aspartame, acésulfame-K et sucralose (mg/j) et le risque de cancer, NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (n = 102 865)[1]

Localisations de cancer	Expositions (mg/j)		Non-consommateurs	Plus faibles consommateurs[2]	Plus forts consommateurs[2]	*P*-de tendance
Tous cancers	Edulcorants totaux	Participants/Cas incidents	64 892 / 2013	18 986 / 744	18 987 / 601	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté[3]	1	1,26 (1,16-1,37)	1,19 (1,08-1,30)	<0,001
		HR (IC à 95 %) – ajusté[4]	1	1,14 (1,05-1,25)	1,13 (1,03-1,25)	0,002
	Aspartame (E951)	Participants/Cas incidents	74 169 / 2309	14 345 / 572	14 351 / 477	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,21 (1,11-1,33)	1,18 (1,07-1,31)	<0,001
		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	1,12 (1,02-1,23)	1,15 (1,03-1,28)	0,002
	Acésulfame-K (E950)	Participants/Cas incidents	67 662 / 2096	17 601 / 766	17 602 / 496	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,22 (1,12-1,33)	1,19 (1,07-1,33)	<0,001
		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	1,12 (1,03-1,22)	1,13 (1,01-1,26)	0,007
	Sucralose (E955)	Participants/Cas incidents	88 867 / 2883	7005 / 288	6993 / 187	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,20 (1,06-1,35)	1,00 (0,86-1,17)	0,177
		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	1,03 (0,91-1,17)	0,96 (0,82-1,12)	0,823
Cancer du sein	Edulcorants totaux	Participants/Cas incidents	49 349 / 556	15 681 / 229	15 681 / 194	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,23 (1,06-1,44)	1,16 (0,99-1,37)	0,019
		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	1,11 (0,95-1,30)	1,16 (0,97-1,38)	0,064
	Aspartame (E951)	Participants/Cas incidents	56 721 / 647	11 999 / 176	12 000 / 156	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,17 (0,99-1,39)	1,18 (0,98-1,42)	0,031
		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	1,09 (0,92-1,29)	1,22 (1,01-1,48)	0,036
	Acésulfame-K (E950)	Participants/Cas incidents	51 712 / 581	14 578 / 232	14 579 / 166	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,20 (1,03-1,40)	1,22 (1,00-1,49)	0,014
		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	1,11 (0,95-1,30)	1,17 (0,96-1,43)	0,086
	Sucralose (E955)	Participants/Cas incidents	69 189 / 826	5 772 / 93	5 750 / 60	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,23 (0,99-1,52)	0,99 (0,76-1,30)	0,438
		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	1,04 (0,84-1,30)	0,93 (0,71-1,22)	0,786
Cancer de la prostate	Edulcorants totaux	Participants/Cas incidents	15 543 / 282	3305 / 63	3306 / 58	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,02 (0,78-1,34)	1,20 (0,90-1,59)	0,257

		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	0,92 (0,70-1,22)	1,26 (0,94-1,68)	0,274
	Aspartame (E951)	Participants/Cas incidents	17 457 / 310	2346 / 49	2351 / 44	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,04 (0,77-1,41)	1,19 (0,86-1,64)	0,324
		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	0,95 (0,70-1,30)	1,28 (0,91-1,79)	0,280
	Acésulfame-K (E950)	Participants/Cas incidents	16 108 / 288	3023 / 76	3023 / 39	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,13 (0,87-1,48)	1,25 (0,86-1,80)	0,184
		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	1,06 (0,81-1,39)	1,18 (0,82-1,71)	0,365
	Sucralose (E955)	Participants/Cas incidents	19 678 / 365	1233 / 25	1243 / 13	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,02 (0,68-1,54)	0,99 (0,57-1,74)	0,967
		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	0,86 (0,57-1,30)	1,01 (0,57-1,77)	0,699
Cancers liés à l'obésité	Edulcorants totaux	Participants/Cas incidents	64 892 / 1232	18 986 / 433	18 987 / 358	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,20 (1,08-1,34)	1,17 (1,04-1,32)	0,001
		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	1,08 (0,97-1,21)	1,13 (1,00-1,28)	0,036
	Aspartame (E951)	Participants/Cas incidents	74 169 / 1401	14 345 / 337	14 351 / 285	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,17 (1,04-1,31)	1,17 (1,03-1,33)	0,003
		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	1,08 (0,96-1,22)	1,15 (1,01-1,32)	0,026
	Acésulfame-K (E950)	Participants/Cas incidents	67 662 / 1275	17 601 / 457	17 602 / 291	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,18 (1,05-1,31)	1,17 (1,02-1,35)	0,004
		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	1,09 (0,97-1,22)	1,13 (0,97-1,30)	0,064
	Sucralose (E955)	Participants/Cas incidents	88 867 / 1756	7005 / 167	6993 / 100	
		HR (IC à 95 %) – non-ajusté	1	1,14 (0,97-1,33)	0,90 (0,73-1,11)	0,899
		HR (IC à 95 %) – ajusté	1	0,98 (0,84-1,16)	0,87 (0,71-1,07)	0,230

HR : *hazard ratios* (rapport de risque) cause spécifique, IC : Intervalle de confiance.

[1]Les durées médianes de suivi pour le cancer global, le cancer du sein, le cancer de la prostate et le cancer lié à l'obésité étaient respectivement de 7,7, 7,6, 8,0 et 7,7 ans. Les années-personnes étaient respectivement de 708 905, 551 803, 157 102 et 708 905.

[2]Les seuils spécifiques au sexe chez les consommateurs étaient de 17,44 mg/j chez les hommes et 19,00 mg/j chez les femmes pour les édulcorants artificiels totaux, 14,45 mg/j chez les hommes et 15,39 mg/j chez les femmes pour l'aspartame, 5,06 mg/j chez les hommes et 5,50 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]Modèlesde Cox ajustés uniquement sur l'âge (en échelle de temps) et le sexe (sauf pour le sein et la prostate).

[4]Modèles de Cox ajustés sur (= modèle principal) l'âge (en échelle de temps), le sexe (sauf pour les cancers du sein et de la prostate), l'IMC (continu, kg/m²), la taille (continu, cm), le pourcentage de prise de poids pendant le suivi (continu), l'activité physique (variable IPAQ : élevée, modérée, faible), le statut tabagique (jamais, ancien, fumeur actuel), le nombre de cigarettes fumées en paquets-années (continu), le niveau d'éducation (avant le baccalauréat, < bac+2, ≥ bac+2), nombre d'enregistrements alimentaires sur 24h (continu), antécédents familiaux de cancer (oui, non),

diabète prévalent (oui, non), apport énergétique sans alcool (variable continue : kcal/j), apports en (variables continues, g/j) : 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 aux premières règles (<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 (ménopausée, non ménopausée), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non) et de traitement hormonal de la ménopause (oui, non).
En outre, tous les modèles ont été mutuellement ajustés pour la consommation d'édulcorants artificiels autres que celui étudié.
Risques compétitifs détaillés en Annexe 4, *Result A*.

Principaux résultats et conclusion de l'étude

Dans la cohorte NutriNet-Santé, rassemblant ici 102 865 participants, par rapport aux non-consommateurs, les plus forts consommateurs d'édulcorants présentaient un risque plus élevé de cancer global (*n* = 3 358 cas, HR $_{\text{forts consommateurs vs. non-consommateurs}}$ = 1,13 ; intervalle de confiance à 95 % 1,03-1,25 ; *P*-de-tendance = 0,002). En particulier, l'aspartame (HR = 1,15 [1,03-1,28] *P* = 0,002) et l'acésulfame-K (HR = 1,13 [1,01-1,26], *P* = 0,007) étaient associés à un risque accru de cancer. Des risques plus élevés ont également été suggérés pour le cancer du sein (*n* = 979 cas, HR = 1,22 [1,01-1,48] *P* = 0,036, pour l'aspartame) et les cancers liés à l'obésité (*n* = 2 023 cas, HR = 1,13 [1,00-1,28] *P* = 0,036, pour les édulcorants artificiels totaux, et HR = 1,15 [1,01-1,32] *P* = 0,026, pour l'aspartame).

Au sein de cette large étude prospective, les édulcorants artificiels (en particulier l'aspartame et l'acésulfame-K), utilisés dans de nombreux aliments et boissons dans le monde, étaient associés à un risque accru de cancer. Ces résultats apportent de nouvelles données importantes pour la réévaluation en cours des additifs alimentaires, et notamment des édulcorants, par l'Autorité européenne de sécurité des aliments et d'autres agences sanitaires dans le monde.

B. Edulcorants et risque de maladies cardiovasculaires

Rappel du contexte et des objectifs

Les effets délétères des sucres ajoutés ont été établis pour plusieurs maladies chroniques, ce qui a conduit les industries agroalimentaires à utiliser des édulcorants artificiels comme alternatives dans de nombreux aliments et boissons. Cependant, l'innocuité des édulcorants artificiels est débattue et les résultats restent contrastés quant à leur rôle dans l'étiologie de diverses maladies. Les associations entre l'exposition à ces additifs alimentaires et le risque de maladies cardiovasculaires ont été suggérées dans des études expérimentales, mais les données humaines restent très limitées et les précédentes études observationnelles se sont concentrées sur la consommation de boissons édulcorées et non sur les édulcorants artificiels dans leur ensemble.

Ainsi, notre objectif était d'étudier les associations entre les apports en édulcorants artificiels (total de toutes les sources alimentaires, et les plus fréquemment consommés : aspartame [E951], acésulfame-K [E950] et sucralose [E955]) et le risque de maladies cardiovasculaires, de maladies coronariennes et de maladies cérébrovasculaires.

1. Méthodes

Les associations entre les édulcorants artificiels, dans leur ensemble et les plus représentés (aspartame, acésulfame-K et sucralose, consommés par plus de 5 % des participants) et les maladies cardiovasculaires (totales, maladies coronariennes et maladies cérébrovasculaires) ont été étudiées par des modèles de Cox multi-ajustés. Dans un premier temps nous avons testé les analyses dose-réponse en utilisant les fonctions des splines cubiques restreintes (avec la macro SAS de Desquilbet et Mariotti) (314). Dans un second temps, étant donné le profil logarithmique des associations suggéré par les courbes obtenues (Annexe 5, *Supplementary Figure 2*) et afin de tenir compte de la grande proportion de non-consommateurs (en particulier par type d'édulcorant), les variables édulcorants ont été transformées en log (log10 de la consommation d'édulcorants en mg/j + 1) afin d'étudier les associations avec des modèles en continu (« + 1 » a été ajouté uniformément à toutes les consommations puisque log10(0) n'existe pas). Le modèle continu a été utilisé comme analyse principale pour obtenir les rapports de risque (HR) et les intervalles de confiance à 95 %. Les modèles en 3 catégories (non consommateurs, faibles consommateurs et forts consommateurs, séparés par la médiane de consommation) et 4 catégories (non-consommateurs et tertiles sexe-spécifiques chez les

consommateurs) d'exposition aux édulcorants sont présentés en Annexe 5 (*Supplementary Tables 1* et *2*).

Le modèle principal a été ajusté pour plusieurs variables dont les associations avec, à la fois l'alimentation et le risque de maladies cardiovasculaires, sont connues ou suggérées : facteurs sociodémographiques (âge, sexe, niveau d'éducation), mode de vie (statut tabagique, nombre de cigarettes fumées, activité physique) et santé (antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires), ainsi que les groupes d'aliments et les nutriments pour lesquels un rôle dans l'étiologie des maladies cardiovasculaires a été fortement suggéré (321–329) : apports énergétiques sans alcool, alcool, sucre, sodium, acides gras saturés, acides gras polyinsaturés, fibres, fruits et légumes et viande rouge et/ou transformée (un tableau montrant la justification et la sélection de chaque covariable ainsi que leur méthode de collecte et de mesures est disponible en Annexe 5, *Supplementary Method 4*). Les analyses par édulcorant artificiel spécifique (i.e., aspartame, acésulfame-K et sucralose) ont été en plus ajustées sur la consommation d'édulcorants artificiels autres que celui étudié. L'imputation multiple par équations en chaîne (319) a été appliquée pour traiter toutes les valeurs manquantes pour les covariables (15 jeux de données imputées) pour les covariables suivantes : statut tabagique (0,07 % de données manquantes), niveau d'éducation (0,85 %), activité physique (13,85 %), IMC (1,94 %) et antécédents familiaux d'événement cardiovasculaire (1,13 %). Les risques compétitifs ont été pris en compte dans toutes les analyses à l'aide des modèles ce Cox cause-spécifique (315), le décès étant considéré comme un risque compétitif pour les maladies cardiovasculaires, coronariennes et cérébrovasculaires. En outre, les événements cérébrovasculaires ont été considérés comme des risques compétitifs pour les maladies coronariennes et vice versa. Les fonctions d'incidence cumulée ont également été calculées et représentées graphiquement à l'aide du modèle de Fine et Gray (présentés dans l'Annexe 5, *Supplementary Figure 4*). Les associations ont aussi été étudiées pour chaque type d'événement cérébrovasculaire ou coronarien : infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu, angioplastie, angine de poitrine, accident vasculaire cérébral et événement ischémique transitoire (Annexe 5, *Supplementary Table 4*). Les associations avec le risque de maladies cardiovasculaires pour les édulcorants artificiels contenus dans les boissons d'une part et dans les aliments solides d'autre part ont également été testées (Annexe 5, *Supplementary Table 5*). Des analyses de substitution ont été effectuées en entrant à la fois les sucres ajoutés et les édulcorants artificiels dans le modèle. Les rapports de risque et l'intervalle de confiance à 95 % pour la substitution des sucres ajoutés par des édulcorants artificiels ont été estimés en utilisant

la différence des coefficients obtenus à partir de ce modèle. Afin de réaliser ces analyses, nous avons d'abord dû nous assurer que les variables des sucres ajoutés et des édulcorants artificiels utilisées dans les modèles de substitution étaient du même ordre de grandeur. En effet, compte tenu de leur pouvoir sucrant, les édulcorants artificiels sont consommés en quantité beaucoup plus faible que les sucres ajoutés (consommation moyenne de 15,76 mg/j parmi notre échantillon d'étude, contre 38,76 g/j pour les sucres ajoutés). Nous avons donc utilisé le pouvoir sucrant de chaque édulcorant artificiel pour estimer la quantité de sucres ajoutés qui aurait été consommée pour un goût similaire. Par exemple, l'aspartame étant 200 fois plus sucré que le saccharose (192), nous avons calculé son équivalent en sucres ajoutés en convertissant d'abord la consommation d'aspartame de mg/j en g/j, puis en multipliant cette valeur par 200. Une conversion similaire a été effectuée pour les autres molécules d'édulcorants artificiels (en tenant compte de leur pouvoir sucrant spécifique) afin d'obtenir des apports équivalents en sucres ajoutés pour chacun d'entre eux. Ces variables ont ensuite été additionnées pour obtenir le total des édulcorants artificiels convertis en équivalents de sucres ajoutés. Les interactions entre l'IMC ($< / \geq 25$ kg/m²) et les édulcorants artificiels ont été testées pour chaque association en entrant le produit des deux variables dans les modèles de Cox. Une analyse de sensibilité dans laquelle nous avons doublé le nombre minimal requis d'enregistrements alimentaires de 24 heures (c'est-à-dire en excluant les participants ayant moins de 4 enregistrements) a été calculée. En outre, des modèles avec des expositions aux édulcorants artificiels codées comme des variables dépendantes du temps sur toute la période de suivi ont également été calculés. De nombreuses autres analyses de sensibilité ont été réalisées et sont présentées en Annexe 5 (*Supplementary Table 6*). Il s'agit notamment d'ajustements supplémentaires pour : la dyslipidémie prévalente, les régimes alimentaires « sain » et « occidental » (dérivés par analyse en composante principale) au lieu des groupes d'aliments, les apports en sucres ajoutés au lieu des apports en sucres totaux, la part des aliments ultra-transformés dans l'alimentation (en pourcentage du poids des aliments et boissons), la prise de poids au cours du suivi et les régimes amaigrissant/restrictifs en calories, la variation de poids au cours du suivi, le nombre d'enregistrements alimentaires de 24 heures, l'IMC et le score de désirabilité sociale (330). Un modèle sans exclure les participants diabétiques à l'inclusion et un modèle avec les expositions aux édulcorants codées en variables dépendantes du temps ont également été testés.

2. Caractéristiques de la population

Au total, 103 388 participants de la cohorte NutriNet-Santé ont été sélectionnés. L'âge moyen à l'inclusion était de 42,2 ans (écart-type = 14,4), la proportion de femmes était de 79,8 % et le

nombre moyen d'enregistrements alimentaires de 24 heures au cours des deux premières années de suivi était de 5,6 (écart-type = 3,1). 37,1 % des participants étaient des consommateurs d'édulcorants. L'apport moyen était de 15,76 mg/j dans l'ensemble de la population et de 42,46 mg/j parmi les participants consommateurs, ce qui correspond approximativement à un sachet individuel d'édulcorant de table ou à 100 millilitres de soda sans sucre (sachant que les teneurs et les compositions varient d'une marque à une autre). Comparés aux non-consommateurs, les plus forts consommateurs (comparaisons non-ajustées) étaient davantage des femmes, étaient plus jeunes, avaient un IMC plus élevé, étaient davantage des fumeurs, étaient moins actifs physiquement et avaient plus tendance à suivre un régime amincissement. Ils avaient des apports plus faibles en énergie, alcool, acides gras (saturés et poly-insaturés), fibres, glucides, fruits et légumes et ils consommaient plus de sodium, viande rouge/transformée, produits laitiers et boissons sans sucres ajoutés (Tableau 21).

L'aspartame, l'acésulfame-K et le sucralose contribuaient respectivement à 58 %, 29 % et 10 % de la consommation totale d'édulcorants artificiels (Figure 16). Les boissons (de type soda) sans sucres ajoutés étaient les principaux vecteurs d'édulcorants artificiels, avec 53 % des apports, les édulcorants de table (de type sucrette) contribuaient quant à eux à 30 % des apports et les produits laitiers aromatisés édulcorés (comme les yaourts et les fromages) étaient vecteur de 8 % des édulcorants consommés dans la population (Figure 17). Les contributions des groupes d'aliments à l'apport en édulcorant variait selon le type d'édulcorant (Annexe 5, *Supplementary Figure 6*). Les édulcorants de table contribuaient par exemple à 48 % des apports en aspartame, suivi par les boissons édulcorées (41 %), alors que l'acésulfame-K et le sucralose étaient tous deux principalement consommés par le vecteur des boissons édulcorées (76 et 78 % des contributions, respectivement). Les consommateurs d'édulcorants au sein de notre population d'étude avaient plus tendance à consommer plusieurs types d'édulcorants et, 7,23 % des participants ont consommés les 3 principaux édulcorants considérés (aspartame, acésulfame-K et sucralose) (Annexe 5, *Supplementary Figure 7*).

Tableau 21. Caractéristiques de la population étudiée, NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (n = 103 388)[1] – étude des associations entre exposition aux édulcorants artificiels et risque de maladies cardiovasculaires

Caractéristiques	Tous les participants	Catégories d'apport en édulcorants[2]			*P-valeur*[3]
		Non-consommateurs	Plus faibles consommateurs	Plus forts consommateurs	
Nombre de participants (%)	103 388	65 028 (62,90)	19 221 (18,59)	19 139 (18,51)	
Age, années, moyenne (ET)	42,22 (14,41)	42,96 (14,64)	41,94 (14,42)	39,97 (13,35)	<0,0001
Femmes (%)	82 485 (79,78)	50 160 (77,14)	16 200 (84,28)	16 125 (84,25)	<0,0001
Indice de masse corporelle, kg/m², moyenne (ET)	23,59 (4,33)	23,21 (4,06)	23,68 (4,29)	24,79 (4,99)	<0,0001
Antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires (%)	28 053 (27,44)	17 788 (27,69)	5312 (27,84)	4953 (26,2)	0,0001
Hypercholestérolémie prévalente (%)	7696 (7,44)	4525 (6,96)	1676 (8,72)	1495 (7,81)	<0,0001
Hypertriglycéridémie prévalente (%)	1321 (1,28)	709 (1,09)	280 (1,46)	332 (1,73)	<0,0001
Hypertension prévalente (%)	7125 (6,89)	4297 (6,61)	1448 (7,53)	1380 (7,21)	<0,0001
Études supérieures (%)					<0,0001
Non	16 652 (16,24)	10 814 (16,78)	2935 (15,37)	2903 (15,3)	
Oui, <2 ans	16 282 (15,88)	10 324 (16,02)	2897 (15,18)	3061 (16,13)	
Oui, ≥ 2 ans	69 577 (67,87)	43 309 (67,2)	13 258 (69,45)	13 010 (68,57)	
Statut tabagique (%)					<0,0001
Fumeur	14 894 (14,42)	9387 (14,45)	2292 (11,93)	3215 (16,81)	
Ancien fumeur	41 302 (39,98)	25 533 (39,3)	7895 (41,09)	7874 (41,16)	
Non fumeur	47 121 (45,61)	30 052 (46,25)	9028 (46,98)	8041 (42,03)	
Niveau d'activité physique IPAQ[4] (%)					<0,0001
Faible	21 823 (21,11)	13 374 (20,57)	4167 (21,68)	4282 (22,37)	
Modéré	38 376 (37,12)	23 937 (36,81)	7420 (38,6)	7019 (36,67)	
Elevé	28 868 (27,92)	18 807 (28,92)	5070 (26,38)	4991 (26,08)	
Apport énergétique sans alcool, kcal/j, moyenne (ET)	1898,02 (469,8)	1911,4 (477,34)	1888,42 (432,76)	1862,19 (477,55)	<0,0001
Consommation d'alcool, g/j, moyenne (ET)	7,71 (11,71)	8,05 (12,19)	7,51 (10,79)	6,79 (10,88)	<0,0001
Apport en acides gras saturés, g/j, moyenne (ET)	33,18 (12,13)	33,59 (12,29)	33,16 (11,19)	31,81 (12,39)	<0,0001
Apport en acides gras polyinsaturés, g/j, moyenne (ET)	11,5 (4,94)	11,63 (5,17)	11,31 (4,3)	11,25 (4,75)	<0,0001

Apport en sodium, mg/j, moyenne (ET)	2705,38 (880,94)	2698,58 (897,29)	2711,43 (812,38)	2722,43 (890,75)	0,003
Apport en fibres, g/j, moyenne (ET)	19,4 (7,19)	19,75 (7,48)	18,93 (6,26)	18,69 (7)	<0,0001
Apport en sucre, g/j, moyenne (ET)	92,69 (33,11)	92,11 (33,49)	94,62 (30,56)	92,73 (34,16)	<0,0001
Apport en sucres ajoutés, g/j, moyenne (ET)	38,76 (23,73)	38,5 (23,54)	40,3 (22,46)	38,12 (25,51)	<0,0001
Pourcentage d'énergie par les sucres ajoutés, % moyenne (ET)	8,20 (4,18)	8,12 (4,16)	8,58 (3,95)	8,10 (4,45)	<0,0001
Consommation de boissons sucrées, ml/j, moyenne (ET)	47,84 (106,7)	42,77 (103,87)	55,15 (97,73)	57,72 (122,53)	<0,0001
Consommation de boissons sans sucres ajoutés, ml/j, moyenne (ET)	1088,67 (536,6)	1063,93 (529,25)	1092,54 (517,02)	1168,85 (571,66)	<0,0001
Consommation de fruits et légumes, g/j, moyenne (ET)	404,83 (220,04)	409,35 (222,68)	397,73 (196,93)	396,59 (232,24)	<0,0001
Consommation de viande rouge/transformée, g/j, moyenne (ET)	76,41 (52,70)	74,53 (53,23)	76,10 (46,75)	83,09 (55,89)	<0,0001
Consommation d'aliments complets, g/j, moyenne (ET)	34,16 (45,97)	35,71 (49,16)	31,42 (38,4)	31,66 (41,29)	<0,0001
Aliments ultra-transformés, % de l'alimentation en g/j, moyenne (ET)	17,40 (9,90)	15,96 (9,12)	17,42 (8,61)	22,27 (11,92)	<0,0001
Régime de perte de poids pendant les deux premières années de suivi (%)	17585 (17,01)	7729 (11,89)	3654 (19,01)	6202 (32,41)	<0,0001
Apport en édulcorants, mg/j, moyenne (ET)	15,76 (48,57)	0,00 (0,00)	7,46 (4,95)	77,62 (89,33)	<0,0001
Aspartame (E 951)	9,13 (30,95)	0,00 (0,00)	3,16 (3,96)	46,13 (58,91)	<0,0001
Acésulfame-K (E 950)	4,6 (14,9)	0,00 (0,00)	2,71 (2,79)	22,14 (28,43)	<0,0001
Sucralose (E 955)	1,59 (16,17)	0,00 (0,00)	1,08 (1,94)	7,49 (36,95)	<0,0001

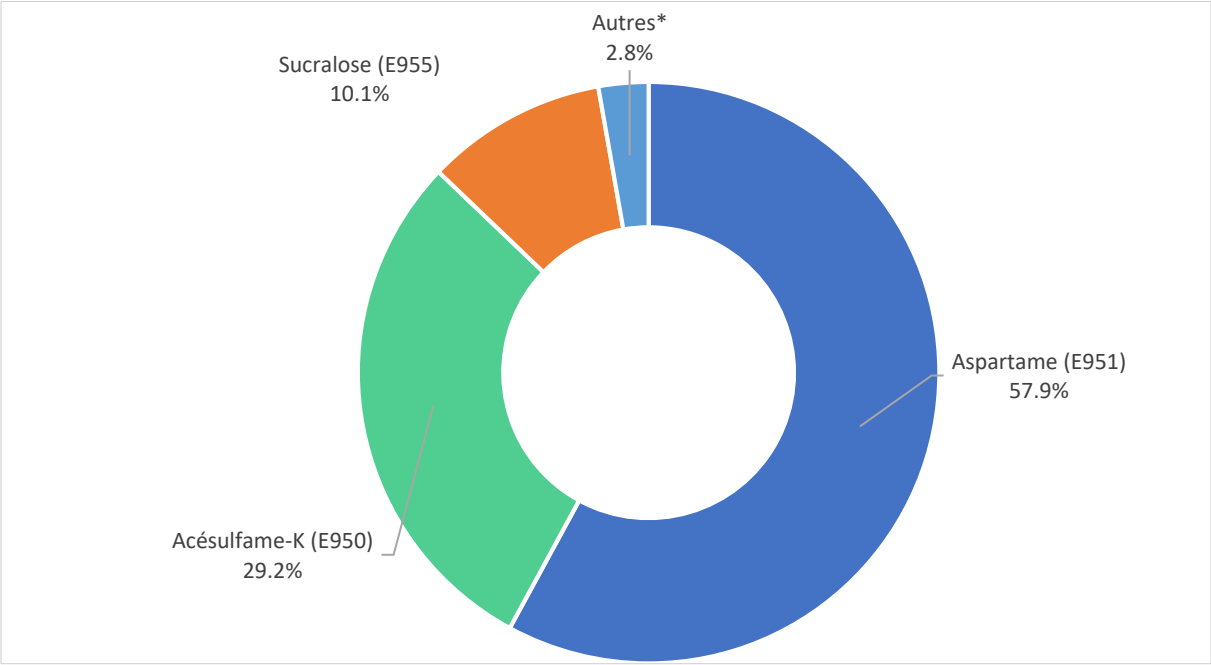
[1]Les valeurs sont des chiffres (pourcentages), sauf indication contraire. 1 kcal = 4.18 kJ = 0.00418 MJ. IPAQ : International Physical Activity Questionnaire.

[2]Les catégories de consommation ont été définies comme suit : non-consommateurs, plus faibles consommateurs et plus forts consommateurs, séparés par la médiane par sexe parmi les consommateurs, c'est-à-dire 16,44 mg/j chez les hommes et 18,46 mg/j chez les femmes.

[3]Les *P-valeur*s pour la comparaison brute entre les trois groupes d'apport en édulcorant, par ANOVA ou test du χ^2.

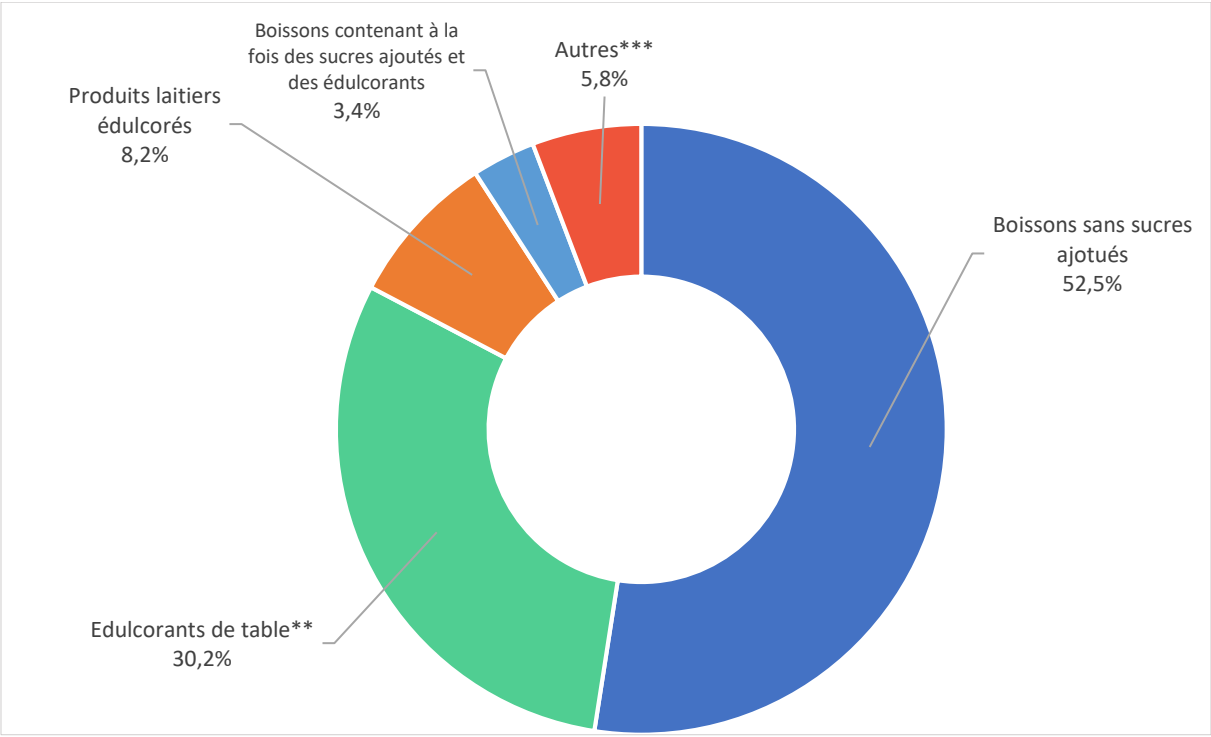
[4]Disponible pour 89 067 participants, classés dans les catégories élevé, modéré et faible selon les directives de l'IPAQ.

Figure 16. Contribution relative de chaque édulcorant artificiel spécifique à la consommation totale d'édulcorants artificiels (pourcentage), NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (*n* = 103 388)



**Cyclamates (E952), saccharine (E954), thaumatine (E957), néohesperidine dihydrochalcone (E959), glycosides de stéviol (E960), sels aspartame-acésulfame (E962).*

Figure 17. Contribution relative de chaque groupe alimentaire à la consommation totale d'édulcorants artificiels (en pourcentage), NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (*n* = 130 388)



***Utilisé sous forme liquide, en poudre ou comprimés, ajouté par les participants dans les yaourts, les boissons chaudes, etc. ou en cuisine.*

****Substituts alimentaires hyperprotéinés, aliments sucrés, biscuits, gâteaux, pâtisseries, céréales pour petit-déjeuner, sauces, aliments salés, produits de la pêche ultra-transformés.*

3. Associations entre les apports en édulcorants et le risque de maladies cardiovasculaires

Au cours du suivi (904 205 personnes-années ; durée médiane du suivi 9,0 ans, intervalle interquartile 7,5-10,1 ans), 1502 événements cardiovasculaires ont eu lieu, dont 730 maladies coronariennes (143 infarctus du myocarde, 75 syndrome coronarien aigu, 477 angioplasties et 277 angines de poitrine) et 777 maladies cérébrovasculaires (203 accidents vasculaires cérébraux et 598 accidents ischémiques transitoires). L'âge moyen à l'incidence d'un événement cardiovasculaire était de 62,7 ans (écart-type = 12,9). Les analyses des splines cubiques restreintes suggéraient une association logarithmique (augmentation du risque suivie d'un plateau, *P* de non linéarité = 0,067 ; 0,494 : 0,016 et 0,021 pour les édulcorants totaux : l'aspartame ; l'acésulfame-K et le sucralose, respectivement, pour le modèle principal sur les maladies cardiovasculaires, Annexe 5, *Supplementary Figure 2*).

La consommation totale d'édulcorants artificiels était associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires (HR $_{\log10(\text{consommation totale d'édulcorants}+1)}$ = 1,09, intervalle de confiance 95 % : 1,01-1,18 ; *P*-valeur = 0,029) (Tableau 22), taux d'incidence absolus chez les forts consommateurs (au-dessus de la médiane par sexe) : 346 pour 100 000 personnes-années, et chez les non-consommateurs : 314 pour 100 000 personnes-années. Les édulcorants artificiels étaient plus particulièrement associés au risque de maladie cérébrovasculaire : HR = 1,18 (1,06-1,31), *P*-valeur = 0,002 (taux d'incidence : 195 et 150 pour 100 000 personnes-années, chez les forts consommateurs et les non-consommateurs, respectivement). La consommation d'aspartame était associée à un risque accru d'événements cérébrovasculaires : HR = 1,17 (1,03-1,33) *P*-valeur = 0,018 (taux d'incidence de 186 et 151 pour 100 000 personnes-années chez les forts consommateurs et les non-consommateurs, respectivement), et l'acésulfame-K et le sucralose étaient associés à un risque accru de maladie coronarienne : HR = 1,40 (1,06-1,84) *P*-valeur = 0,017 (taux d'incidence de 167 et 164), et HR = 1,31 (1,00-1,71), *P*-valeur = 0,046 (taux d'incidence de 271 et 161), respectivement. Les résultats étaient similaires lorsque les expositions aux édulcorants artificiels étaient codées comme des variables dépendantes du temps (Annexe 5, *Supplementary Table 6*).

En ce qui concerne chaque type de maladies cérébrovasculaires ou coronariennes, des associations directes ont été observées entre le sucralose et le risque d'angioplastie (477 cas, HR = 1,60 [1,17-2,21], *P*-valeur = 0,004) et entre les édulcorants artificiels totaux et les événements ischémiques transitoires (598 cas, HR = 1,18 [1,05-1,33], *P*-valeur = 0,006).

Concernant les analyses par sources d'édulcorants (boissons ou aliments solides), les associations entre les édulcorants des boissons et le risque de maladies cardiovasculaires étaient significatives (*P* = 0,016). L'aspartame provenant des boissons était associé au risque de maladies coronariennes (*P* = 0,029). Une tendance était également observée entre l'acésulfame-K et le sucralose des boissons et les maladies coronariennes, toutefois non-significative (*P* = 0,057 et P = 0,080, respectivement). Les associations entre les apports en aspartame, acésulfame-K et sucralose des aliments solides avec le risque de maladies cérébrovasculaires étaient en revanche significatives (*P* = 0,006 ; *P* = 0,014 et *P* = 0,002, respectivement) (Annexe 5, *Supplementary Table 5*).

Dans la population étudiée les HR pour une augmentation de 10 g/j de la consommation de sucres ajoutés étaient de 1,03 (1,00-1,06), *P* = 0,080 pour les maladies cardiovasculaires, de 1,05 (1,01-1,10), *P* = 0,031 pour les risques cérébrovasculaires et de 1,01 (0,96-1,06), *P* = 0,756 pour les risques de maladies coronariennes. Les analyses de substitution n'ont pas suggéré un avantage à substituer les édulcorants artificiels aux sucres ajoutés en ce qui concerne les risques de maladies cardiovasculaires (HR = 1,00 [0,99-1,01] *P* = 0,278), cérébrovasculaires (HR = 1,00 [0,99-1,01] *P* = 0,888) ou coronariennes (HR = 1,00 [0,99-1,01] *P* = 0,132).

Par ailleurs, les résultats sont restés stables dans toutes les analyses de sensibilité testées et la variable « édulcorant*IMC » était non-significative pour l'ensemble des maladies cardiovasculaires, coronariennes et cérébrovasculaires étudiées (tous les *P* > 0,05), ce qui suggère l'absence d'interaction entre ces deux variables.

Tableau 22. Associations entre la consommation totale d'édulcorants artificiels, d'aspartame, d'acésulfame-K et de sucralose (mg/j) et l'ensemble des maladies cardiovasculaires, coronariennes et cérébrovasculaires, NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (n = 103 388)[1]

Evénement cardiovasculaire	Expositions	Hazard ratio (IC 95%)	*P*-valeur
Maladies cardiovasculaires			
	Edulcorants totaux	1,09 (1,01-1,18)	0,03
	Aspartame (E951)	1,03 (0,94-1,14)	0,49
	Acésulfame-K (E950)	1,18 (0.98-1,41)	0,08
	Sucralose (E955)	1,11 (0,92-1,34)	0,28
Maladies coronariennes			
	Edulcorants totaux	1,02 (0,91-1,14)	0,79
	Aspartame (E951)	0,91 (0,78-1,06)	0,22
	Acésulfame-K (E950)	1,40 (1,06-1,84)	0,02
	Sucralose (E955)	1,31 (1,00 -1,71)	0,05
Maladies cérébrovasculaires			
	Edulcorants totaux	1,18 (1,06-1,31)	0,002
	Aspartame (E951)	1,17 (1,03-1,33)	0,02
	Acésulfame-K (E950)	1,01 (0,79-1,29)	0,93
	Sucralose (E955)	0,99 (0,76-1,29)	0,93

HR : *hazard ratios* (rapport de risque) cause spécifique, IC : Intervalle de confiance.

Exposition codée en log10 de la consommation d'édulcorants artificiels en mg/jour +1.

Les modèles de Cox ont été ajustés pour (= modèle principal) l'âge (en échelle de temps), le sexe, l'IMC (continu, kg/m²), l'activité physique (variable IPAQ : élevée, modérée, faible), le statut tabagique (jamais, ancien, actuel fumeur), le nombre de cigarettes fumées en paquets-années (continu), le niveau d'éducation (avant le baccalauréat, < bac+2, ≥ bac+2), nombre d'enregistrements alimentaires sur 24h (continu), antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires (oui, non), apport énergétique sans alcool (variable continue : kcal/j), apports quotidiens en (continus, g/j) : alcool, sodium, acides gras saturés, acides gras polyinsaturés, fibres, sucre, fruits et légumes et viande rouge/transformée.

[1]Les durées médianes de suivi pour l'ensemble des maladies cardiovasculaires, coronariennes et cérébrovasculaires étaient toutes égales à 9,0 ans. Les personnes-années étaient respectivement de 904 205, 904 270 et 904 259.

[2]Les seuils spécifiques au sexe chez les consommateurs étaient de 16,44 mg/j chez les hommes et 18,46 mg/j chez les femmes pour les édulcorants artificiels totaux, 13,30 mg/j chez les hommes et 15,04 mg/j chez les femmes pour l'aspartame, 5,42 mg/j chez les hommes et 5,43 mg/j chez les femmes pour l'acésulfame-K et 3,46 mg/j chez les hommes et 3,31 mg/j chez les femmes pour le sucralose.

En outre, tous les modèles ont été mutuellement ajustés pour la consommation d'édulcorants artificiels autres que celui étudié.

Risques compétitifs détaillés en Annexe 5, *Supplementary Table 3*.

Principaux résultats et conclusion de l'étude

Dans la cohorte NutriNet-Santé (103 388 participants inclus dans les analyses), la consommation totale d'édulcorants artificiels était associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires : n = 1502 cas incidents, HR $_{\log10(\text{consommation totale d'édulcorants}+1)}$ = 1,09, intervalle de confiance 95 % : 1,01-1,18 ; P-valeur = 0,029. Les édulcorants artificiels étaient plus particulièrement associés au risque de maladies cérébrovasculaires : n = 777, HR = 1,18 (1,06-1,31), P = 0,002. La consommation d'aspartame était associée à un risque accru d'événements cérébrovasculaires : HR = 1,17 (1,03-1,33) P = 0,018 et l'acésulfame-K et le sucralose étaient associés à un risque accru de maladies coronariennes : n = 730, HR = 1,40 (1,06-1,84) P = 0,017, et HR = 1,31 (1,00-1,71), P = 0,046, respectivement.

Les résultats de cette cohorte prospective à grande échelle suggèrent une potentielle association directe entre une consommation plus élevée d'édulcorants artificiels et un risque accru de maladies cardiovasculaires. Dans un contexte où les édulcorants artificiels, présents dans des milliers d'aliments et de boissons dans le monde, font actuellement l'objet d'une réévaluation par l'Autorité européenne de sécurité des aliments, et d'une attention particulière de l'Organisation mondiale de la santé, nos résultats fournissent de nouvelles informations essentielles.

DISCUSSION

I. PRINCIPAUX RESULTATS

Les associations significatives retrouvées dans l'ensemble des travaux menés au cours de cette thèse, basés sur la cohorte prospective NutriNet-Santé et incluant plus de 100 000 participants pour chaque analyse, sont présentées dans le Tableau 23 ci-dessous.

- Dans l'ensemble, ces études suggèrent des **associations entre une consommation de sucre élevée et le risque de cancer.** Ces associations semblaient être principalement liées au cancer du sein et plus précisément les types de sucres concernés étaient : les sucres ajoutés, les sucres libres, le saccharose ainsi que les sucres provenant de certains groupes d'aliments (boissons sucrées, produits laitiers et desserts lactés).
- L'élévation de la charge glycémique de l'alimentation était également associée à un risque plus élevé de cancer, toutes localisations, et plus spécifiquement de cancer du sein après la ménopause. En outre, une contribution plus importante des aliments à index glycémique moyen ou élevé aux apports en énergie ou en glucides était positivement associée au risque de cancer, toutes localisations, et de cancer du sein (surtout après la ménopause). Inversement, la contribution des aliments à faible index glycémique à l'apport énergétique était associée à une diminution du risque de cancer, tout comme leur contribution à l'apport en glucides qui était associée à un moindre risque de cancer, toutes localisations, de cancer du sein, et de cancer du sein en postménopause.
- De plus, la consommation de certains sucres fermentescibles pro-inflammatoires, les FODMAP, était également associée à une augmentation du risque de cancer, toutes localisations. Les oligosaccharides (fructanes en particulier) semblaient être le type de FODMAP à l'origine de cette association, notamment concernant le cancer colorectal.
- Par ailleurs, les résultats de cette étude de cohorte à grande échelle, suggèrent une association positive entre une consommation plus élevée en édulcorants artificiels, en particulier l'aspartame et l'acésulfame-K, et un risque accru risque de cancer. Plus précisément, un apport plus important en aspartame était associé à une augmentation du risque de cancer du sein et des cancers liés à l'obésité.
- Enfin, une consommation plus élevée en édulcorants était associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires. Plus spécifiquement, les édulcorants totaux et l'aspartame étaient associés à un risque accru de maladies cérébrovasculaires et l'acésulfame-K et le sucralose étaient associés à un risque accru de maladies coronariennes.

Tableau 23. Tableau récapitulatif des associations significatives identifiées

Exposition étudiée		Cancer				Maladies cardiovasculaires		
	Etat santé étudié	Toutes localisations	Cancer du sein	Cancer colorectal	Cancers liés à l'obésité	Toutes	Coronariennes	Cérébrovasculaires
Sucres *Totaux et ajoutés Types et sources de sucre*	*Sucres totaux* [1,2]	↗	↗	-	-			
	Sucres ajoutés	-	↗	-	-			
	Sucres libres	↗	↗	-	-			
	Sucrose	-	↗	-	-			
	Sucres des boissons	↗	↗	-	↗			
	Sucres des produits laitiers	-	↗	-	-			
Index et charge glycémiques de l'alimentation	*Index glycémique de l'alimentation*	-	-	-				
	Charge glycémique de l'alimentation [3]	↗	-	-				
	% énergie par des aliments à IG ≤ 55	↘	-	-				
	% énergie par des aliments à IG > 55 [3]	↗	↗	-				
	% glucides par des aliments à IG ≤ 55 [3]	↘	↘	-				
	% glucides par des aliments à IG > 55 [3,4]	↗	↗	-				
FODMAP *Totaux et par type*	*FODMAP totaux*	↗	-	-				
	Oligosaccharides	-	-	↗				
	Fructanes	-	-	↗				
Edulcorants artificiels *Totaux et par molécule*	*Edulcorants artificiels totaux*	↗	-		↗	↗	-	↗
	Aspartame (E951)	↗	↗		↗	-	-	↗
	Acésulfame-K (E950)	↗	-		-	-	↗	-
	Sucralose (E955)	-	-		-	-	↗	-

Association non étudiée
- Absence de relation significative
↗ Augmentation du risque
↘ Diminution du risque

[1] Associations également pour sucres totaux hors sucres des boissons et sucres totaux hors sucres des fruits
[2] Sucres totaux également associés au risque de cancer toutes localisations
[3] Également associé au risque de cancer du sein après la ménopause
[4] Également associé au risque de cancer du sein avant la ménopause

Si les effets délétères d'une consommation de sucre excessive pour différentes pathologies chroniques sont aujourd'hui reconnus, les données concernant le risque de cancer, entre autres les études épidémiologiques menées sur des cohortes à grande échelle, ne sont pour l'instant pas suffisantes pour établir une association directe avec l'incidence de cancer, 2ème cause de mortalité dans le monde (13). Le dernier rapport du WCRF / AICR énonce une association directe, avec un fort niveau de preuve, entre la consommation de boissons sucrées et le risque

de prise de poids, surpoids et obésité, eux même facteurs de risque de plusieurs localisations de cancer (6). Ces conclusions laissent à penser que les sucres, dont les boissons sucrées sont un vecteur important, pourraient être associés au risque de cancer, par des mécanismes liés à la prise de poids ou au statut pondéral. Par ailleurs, les apports en sucre pourraient jouer un rôle dans le développement de certains cancers indépendamment de l'IMC et de son évolution, en passant par des mécanismes liés à de l'inflammation ou une élévation du taux de glucose dans le sang. Dans ce contexte, l'ensemble des études réalisées au cours de ces travaux apportent de nouvelles informations suggérant le rôle des sucres, et des expositions qui y sont associées (index / charge glycémique de l'alimentation, FODMAP) sur le risque de cancer. Un point important à souligner, est l'originalité des associations étudiées, notamment pour les expositions liées aux FODMAP et aux édulcorants artificiels. En effet, à notre connaissance, notre étude est la première à s'être intéressée aux relations entre la consommation de FODMAP et le risque de cancer. De même, aucune étude de cohorte ne s'est précédemment penchée sur les associations entre la consommation d'édulcorants artificiels – en distinguant les différents types d'édulcorants, dans l'ensemble du régime alimentaire – et le risque de cancer ou de maladies cardiovasculaires.

En effet, étant donné l'intérêt croissant d'alternatives au sucre, par les industriels et les consommateurs, les édulcorants artificiels sont un sujet d'intérêt pour les autorités sanitaires nationales (192) et internationales (195), et sont également en cours de réévaluation par l'EFSA (dernier groupe d'additifs alimentaires à faire l'objet d'une réévaluation par l'autorité européenne de sécurité des aliments). De précédentes études épidémiologiques ont déjà suggéré des associations potentielles entre la consommation de boissons contenant des édulcorants artificiels et un risque accru de cancer. La plausibilité mécanistique de telles associations sont par ailleurs appuyées par des études expérimentales *in vivo* et *in vitro* via des mécanismes liés à des modifications du microbiote intestinal, des dommages à l'ADN ou encore de l'inflammation, de l'angiogenèse et de l'apoptose. Néanmoins, la cohorte NutriNet-Santé est la première étude à quantifier l'exposition aux édulcorants à partir de toutes les sources alimentaires et à en étudier les associations avec le risque de cancer et de maladies cardiovasculaires. Ces résultats, suggérant des associations directes avec ces deux pathologies chroniques (principales causes de décès dans le monde), apportent de nouvelles informations importantes aux autorités de santé publique pour les réévaluations en cours et la mise en place de recommandations dans un cadre de prévention primaire.

II. FORCES ET LIMITES DES ETUDES

A. Principales forces

La taille importante de la population d'étude et les évaluations détaillées, régulières et précises des caractéristiques sociodémographiques, anthropométriques, médicales, sanitaires, environnementales et nutritionnelles de chacun des participants de la cohorte NutriNet-Santé constituent des forces importantes de l'ensemble des travaux présentés dans cette thèse. Mais au-delà de sa conception longitudinale, et du suivi d'un grand nombre d'individus aux profils sociodémographiques hétérogènes (plus de 100 000 participants inclus dans chacune des analyses), l'un des principaux atouts des études est son évaluation détaillée de l'alimentation et des expositions nutritionnelles étudiées. Les enregistrements alimentaires de 24 heures (répétés et non-consécutifs) associés à la table de composition des aliments et boissons de NutriNet-Santé (incluant ≈ 3500 items alimentaires) (289), ont permis d'estimer avec précision, pour chaque individu, les habitudes alimentaires et l'ensemble des expositions liées à la consommation de sucre : apports en sucres totaux et ajoutés (avec une distinction des sources et des types de sucre), index et charge glycémiques de l'alimentation, contribution des aliments aux apports en énergie et en glucides selon leur index glycémique et apports en FODMAP (totaux et par type de FODMAP). En outre, les questionnaires alimentaires ont recueilli des informations précises sur la consommation des produits industriels (indication des marques et des noms commerciaux). Ces données ont été fusionnées avec plusieurs bases de données nationales et internationales des aliments (Oqali, Open Food Facts, Mintel GNPD), ce qui a permis d'évaluer l'exposition de chaque participant aux édulcorants artificiels (308), grâce aux données quantitatives d'additifs alimentaires (identifiées par plus de 2500 dosages *ad hoc* ou issues des données de l'EFSA ou du JECFA) et un appariement date-à-date (des données de consommation aux données de composition).

B. Limites

1. Causalité et extrapolation des résultats

Certaines limites doivent néanmoins être énoncées. Premièrement, pour chacune des associations analysées, le lien de causalité ne peut pas être établi sur la base d'une seule étude observationnelle. Bien que les résultats retrouvés soient étayés par des mécanismes biologiques plausibles, les résultats suggérés par nos études doivent être répliqués dans d'autres cohortes à grande échelle et les mécanismes sous-jacents doivent être clarifiés par des études

expérimentales. De plus, comme dans toutes les études de cohorte basées sur le recrutement de participants volontaires, l'extrapolation des résultats à la population générale doit être faite avec prudence. En effet, les participants de la cohorte NutriNet-Santé ont tendance à être plus soucieux de leur santé, et sont notamment plus minces, comme en témoigne l'indice de masse corporelle moyen relativement faible (autour de 23,6 ± 4,3 kg/m² dans l'ensemble des études, versus 25,6 kg/m² dans la population française générale d'après l'étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires INCA 3) (10). Cela soulève donc la question de la généralisation des résultats aux individus au statut pondéral plus élevé, chez qui les perturbations métaboliques peuvent modifier l'effet du sucre. Cependant, les analyses stratifiées sur l'IMC révélaient des résultats similaires chez les participants en surpoids et les participants normo-pondérés. De plus, les Nutrinautes étaient également plus susceptibles d'avoir des comportements alimentaires et un mode de vie plus sains, d'avoir un niveau d'éducation et un statut socio-économique et professionnel plus élevé que l'ensemble de la population française (331). Cependant, en ce qui concerne les apports en sucre, par rapport aux données de l'étude INCA 3, les moyennes de consommation étaient similaires (95,1 g/j dans l'étude INCA 3 versus 92,8 g/j dans l'étude NutriNet-Santé) (10). De même, les apports totaux en FODMAP dans notre étude (18,8 g/j) étaient comparables à ceux rapportés précédemment en Suède (332) et en Espagne (333) (19,4 et 21,4 g/j, respectivement). Il est toutefois possible que les participants de la cohorte NutriNet-Santé présentent une moindre variabilité pour les expositions nutritionnelles, notamment, entre les plus faibles consommateurs et les plus forts consommateurs de sucre. Ainsi, bien que la surestimation des HR ne puisse être exclue, ce phénomène est plus susceptible d'avoir affaibli les associations observées par rapport à la réalité. Concernant les apports en édulcorants cependant, ces derniers étaient relativement plus faibles dans la cohorte NutriNet-Santé que dans la population française en général. En effet, les apports (en mg/kg de poids corporel/j) en aspartame et acésulfame-K étaient respectivement de 0,49 et 0,22 mg/kg/j chez les participants de NutriNet-Santé, respectivement, alors qu'ils étaient de 1,29 et 0,73 mg/kg/j dans la population française selon les simulations (334). Cela pourrait être en partie dû à la population, en moyenne plus âgée, de NutriNet-Santé, les consommations en édulcorants étant plus importantes chez les individus plus jeunes, suggérant que les associations avec le risque de cancer observées chez les participants de NutriNet-Santé peuvent sous-estimer ce qui serait observé dans la population générale avec une plus grande amplitude d'exposition entre les faibles et forts consommateurs. En particulier, l'absence de relation entre le sucralose et le risque de cancer dans notre étude doit être considérée avec prudence car l'exposition au sucralose était très faible par rapport aux expositions à l'aspartame et à

l'acésulfame-K. Cependant, les différences dans les estimations d'exposition peuvent également être dues à une évaluation plus précise au niveau individuel dans NutriNet-Santé que dans les études de simulation basées sur des informations moyennes pour des catégories de produits génériques.

2. Biais liés à l'identification des cas

Deuxièmement, même si l'approche multi-sources (cohorte NutriNet-Santé liée avec les données du SNIIRAM et du CépiDC) a pu limiter les biais liés à la non détection des cas de cancers/maladies cardiovasculaires non déclarés, l'exhaustivité de l'identification des événements de santé considérés dans les analyses ne peut être garantie. De plus, le nombre limité de cas rapportés pour certaines localisations de cancers ne permettait pas d'étudier ces types de cancers séparément (par exemple, les cancers du pancréas, des ovaires, de l'endomètre, des reins, de la vessie ou du foie). Par ailleurs, étant donné qu'une plus grande proportion des participants de la cohorte NutriNet-Santé était des femmes, il est également possible que les associations avec certaines localisations de cancers moins fréquentes ou certains cancers touchant les hommes aient été affectés par une puissance statistique limitée. En effet, pour un seuil de significativité $\alpha = 5$ %, une puissance $1 - \beta = 80$ %, et une proportion de participants exposés de 20 % (ceux dans le dernier quintile par exemple), pour $n = 103\,020$ participants (effectifs basés sur l'étude sur les index et charge glycémiques de l'alimentation) et 244 cas incidents de cancer colorectal, afin d'être détectables les associations auraient dû présenter des rapports de risques soit supérieurs à 1,57, soit inférieurs à 0,64. De même pour le cancer de la prostate ($n = 21\,494$ participants hommes, 365 cas incidents), les HR détectables étaient > 1,44 ou < 0,69. Il est également possible que la puissance statistique ait été trop limitée pour détecter certaines associations pour des pathologies cardiovasculaires spécifiques.

3. Confusion résiduelle

Troisièmement, bien que l'ensemble des analyses aient pris en compte de nombreux facteurs confondants potentiels (modèles principaux et modèles de sensibilité : ajustements supplémentaires, stratification, restriction de la population), le biais de confusion résiduelle ne peut pas être entièrement exclu. Certains résultats ont également pu être affectés par le biais de causalité inverse. Par exemple, certains participants en surpoids ou en situation d'obésité, ayant déjà une moins bonne santé à l'inclusion, ont pu, potentiellement, avoir une consommation plus élevée en boissons et aliments édulcorés, avant leur diagnostic de cancer ou de maladie cardiovasculaire. Cependant, il est peu probable que cela explique entièrement les associations

observées. En effet, des analyses de sensibilité excluant les participants avec une incidence de cancer ou de maladie cardiovasculaire au cours des deux premières années de suivi ainsi qu'un modèle additionnellement ajusté sur le suivi d'un régime pour la perte de poids, ont notamment été testés et les résultats sont restés similaires. Par ailleurs, certains modèles réalisés en analyses de sensibilité ont conduit à réduire significativement la taille de l'échantillon étudié et les associations sont devenues non significatives, probablement en raison d'une réduction de la puissance statistique, le sens des associations restait néanmoins cohérent et similaire au modèle principal. Dans l'ensemble, de nombreuses analyses ont été réalisées, cependant, toutes les associations ayant atteint le seuil de significativité de $P < 0,05$, allaient dans la même direction, confirmant la cohérence des résultats.

4. Biais de classement

Quatrièmement, les consommations de sucre (et les expositions qui y sont associées) peuvent s'avérer particulièrement difficiles à évaluer en raison de son mode de consommation (nombreux aliments/boissons/snacks vecteurs de sucre et répartition des consommations tout au long de la journée) et les questionnaires auto-administrés peuvent être sujets à des erreurs de mesure ou des biais de désirabilité sociale. Bien que les enregistrements alimentaires de 24 heures aient été validés en comparaison avec un entretien mené par un diététicien qualifié (282) et par rapports aux biomarqueurs plasmatiques et urinaires pour divers paramètres du régime (e.g., protéines, sodium, vitamine C, fruits et légumes, poisson) (283,284) aucune mesure de validation n'était disponible concernant la consommation de sucre. Néanmoins, de forts coefficients de corrélation ont été observés entre la consommation de glucides évaluée par ces enregistrements en ligne sur 24 heures et l'entretien avec un diététicien : 0,87 [IC 95 % = 0,79-0,92] et 0,85 [0,78-0,90] pour les femmes et les hommes, respectivement (282). De même, pour l'index et la charge glycémiques de l'alimentation, des erreurs d'estimation ont pu survenir du fait de la non prise en compte de certains facteurs pouvant influencer la réponse glycémique postprandiale, telle que la fréquence des repas ou les habitudes de mastication (335–337). Néanmoins, l'ajustement sur un grand nombre de covariables a permis de prendre en compte les potentiels effets différentiels de l'index glycémique et de la charge glycémique en fonction des caractéristiques individuelles (comme l'IMC, l'âge, l'activité physique) (338) ou d'autres aspects du régime alimentaire (par exemple, la consommation de lipides ou de protéines) (339). De plus, les index glycémiques de chacun des items alimentaires de la table NutriNet-Santé ont été attribués selon une méthodologie rigoureuse et similaire à celles proposées dans de précédentes études épidémiologiques (296,297), permettant ainsi une bonne estimation des

index et charges glycémiques alimentaires au niveau individuel. En ce qui concerne l'estimation des FODMAP, l'utilisation de recettes françaises classiques peut s'avérer problématique si certains participants évitent certains aliments ou ingrédients et modifient la composition de leurs recettes. Néanmoins, la table de composition de NutriNet-Santé incluent des variantes de recettes spécifiques à certains régimes, permettant de prendre en compte en partie ces différences de composition. Pour l'item « tiramisu », par exemple, la composition (et donc la teneur en FODMAP) diffère entre la version « classique » et la version « végétalienne ».

Les résultats suggérés dans l'ensemble de ces travaux sont originaux et contribuent à apporter des éléments de preuves nouveaux et importants. Néanmoins, les résultats d'une seule étude observationnelle ne permettent pas d'établir de lien de causalité. D'autres cohortes à grande échelle doivent donc venir reproduire ces résultats. En outre des essais contrôlés randomisés à court terme devront s'intéresser, quand cela est possible, à des marqueurs cliniques précoces. Enfin, des études expérimentales contribueront à l'identification et la clarification mécanismes sous-jacents.

III. PERSPECTIVES

A. Perspectives de recherche en épidémiologie nutritionnelle

Outre la reproduction de ces analyses dans d'autres populations / pays, d'autres associations pourront être analysées au sein de la cohorte NutriNet-Santé, afin d'explorer davantage encore les relations entre les expositions nutritionnelles liées à la consommation de sucre ou d'édulcorants et la santé.

1. Étudier les associations entre les édulcorants et le risque de diabète de type 2

Il sera notamment intéressant de se pencher sur les relations entre la consommation d'édulcorants artificiels dans la cohorte NutriNet-Santé et le risque de diabète de type 2. En 2017, cette pathologie touchait 5,0 % de la population française totale. Chez les plus de 45 ans 10,2 % des français étaient concernés (11,8 % des hommes et 8,4 % des femmes), des chiffres en hausse depuis 2010 où 10,9 et 7,9 % des hommes et des femmes, respectivement, étaient atteints de diabète de type 2 (340). D'après les données du *Global Burden of Disease,* 462 millions de personnes étaient atteintes de diabète de type 2 dans le monde en 2017, représentant près de 6,3 % de la population, et les prévisions estiment que cette part de la population pourrait atteindre les 7,9 % d'ici 2040 (341). Cette pathologie, dont l'âge et le statut pondéral semblent

être des facteurs de risque important (moyenne d'âge des patients diabétiques de 66 ans et IMC autour de 30 kg/m²) (342), s'accompagne par ailleurs de comorbidités importantes, comme une pression artérielle élevée, des dyslipidémies, et un risque accru d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde ou angine de poitrine, par exemple) pour lesquels l'alimentation peut représenter un outil de prévention important. Il a notamment déjà été suggéré, dans la cohorte NutriNet-Santé (*n* = 104 707), que les participants ayant une proportion plus élevée d'aliments ultra-transformés dans leur alimentation présentaient un risque plus élevé de diabète de type 2 (343). Ces résultats suggèrent que la consommation de ces produits, qui, au-delà de leur pauvre qualité nutritionnelle, sont caractérisés par la présence de nombreux additifs alimentaires (dont des édulcorants artificiels), représente en facteur de risque modifiable pouvant jouer un rôle dans l'étiologie du diabète de type 2.

L'Organisation Mondiale de la Santé a récemment identifié, dans sa dernière revue-systématique/méta-analyse des relations édulcorants-santé, une association positive concernant le diabète de type 2 basée sur les résultats de 12 études prospectives (incluant 14 cohortes différentes), dont 11 sur les boissons édulcorées et 2 sur les édulcorants de table (HR = 1,23 [1,14-1,32] et HR = 1,34 [1,21-1,48], respectivement) (195). Néanmoins, l'autorité sanitaire internationale juge le niveau de preuve faible. En outre, les quelques données humaines (issues de cohortes et d'études cas-témoins) disponibles sur ce sujet se sont uniquement basées sur l'exposition aux boissons édulcorées ou aux édulcorants de table. Il sera donc intéressant de se pencher sur la question en considérant l'exposition aux édulcorants artificiels sur l'ensemble du régime.

Plusieurs études se sont en effet déjà intéressées aux relations entre les édulcorants artificiels et le diabète (275,276,344–355), notamment via le proxy des boissons édulcorées. Une étude basée sur la cohorte européenne EPIC suggérait qu'une augmentation de l'équivalent d'une cannette de soda édulcoré par jour était associée à une augmentation du risque de diabète de type 2 (HR = 1,95 [1,26-1,83]), néanmoins, après ajustement sur l'IMC les associations devenaient non-significatives (344). Une étude s'intéressant aux associations entre les boissons édulcorées et le diabète de type 2, ainsi qu'aux effets de la substitution des boissons sucrées (par des équivalents édulcorés, ou de l'eau), retrouvait des résultats similaires dans la cohorte EPIC-Norfolk (participants du Royaume-Uni) : les associations sont devenues non-significatives après ajustement sur l'IMC (345). De même, une étude prospective américaine basée sur la cohorte de la *Health Professionals Follow-Up Study* (HPFS) ne retrouvait plus d'association significative entre la consommation de boissons édulcorées et le diabète de type

2 après ajustement sur l'IMC (346). Aucune association n'a été retrouvée non plus chez les femmes américaines de la cohorte de la *Black Women's Health Study* entre la consommation de boissons édulcorées et le diabète de type 2 (347) ni chez celles de la *Nurses' Health Study* (NHS) *II* dans une étude publiée en 2004 (348). En 2012, en revanche, une association a été identifiée chez les femmes de la NHS II (349). En 2013, une étude américaine basée sur la HPFS et la NHS a bien identifié une relation significative pour la consommations de boissons édulcorées non caféinées chez les femmes (350) mais n'observait pas d'association chez les hommes après ajustement sur l'IMC. Les résultats issus d'une autre cohorte américaine (la *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) suggéraient quant à eux, une association significative entre la consommation quotidienne de sodas édulcorés et une augmentation de 67 % du risque de diabète de type 2, en comparaison aux non-consommateurs (HR = 1,67 [1,27-2,20]), et ce indépendamment de l'adiposité des participants (351). Des associations entre la consommation de sodas édulcorés et le risque de diabète de type 2 ont également été retrouvées dans une cohorte d'hommes japonais, après ajustement sur les principaux facteurs de confusion, notamment l'IMC (HR = 1,71 [1,11-2,63]) (352). Dans la *Women's Health Initiative* les associations étaient également positives (353,354). De même, l'étude E3N (Étude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale) suggérait une association entre la consommation de boissons édulcorées et le risque de diabète : HR = 2,21 [1,56-3,14] pour les plus fortes consommatrices (> 603 millilitres par semaine) par rapport aux non-consommatrices, et les associations, bien que légèrement atténuées, restaient significatives après ajustement sur l'IMC (276). Au sein de cette même cohorte il a par ailleurs été suggéré que les apports usuels en édulcorants (fréquence et durée de consommation) consommés sous forme d'édulcorants de table (sachets ou comprimés) étaient également associés au risque de diabète de type 2. Les participantes en consommant depuis plus de 10 ans présentaient un rapport de risque de 1,15 [1,00-1,33] (après ajustement sur l'IMC) (275). Une autre étude longitudinale menée sur 1359 adultes américains de la *Strong Heart Family Study* a identifié une association entre la consommation d'édulcorants de table (utilisés par les participants pour sucrer leurs boissons) et le risque de diabète de type 2 (HR = 1,68 [1,05-2,69]) (356).

Comme nous pouvons le constater les résultats des études prospectives s'intéressant aux relations entre la consommation de boissons édulcorées et le risque de diabète de type 2 restent contrastés (275,276,344–355). Toutefois, plusieurs méta-analyses rapportent des associations positives au sein des études observationnelles indépendamment du statut pondéral, de

l'adiposité ou de l'IMC (198,199,221,222). La méta-analyse de Azad et al., rassemblant 9 cohortes et plus de 400 000 participants, révèle notamment une association positive (risques relatifs = 1,14 [1,05-1,25]) pour les plus forts consommateurs de boissons édulcorées (cinquième quintile) comparés aux plus faibles consommateurs. Néanmoins, différentes revues de la littérature semblent conclure que le niveau de preuve actuel reste insuffisant (194,196,357–359). Plusieurs auteurs suggèrent que les associations positives observées pourraient être dues à de la causalité inverse (les personnes atteintes de prédiabète de type 2 consommeraient davantage de boissons édulcorées) (196,358). L'adiposité pourrait également représenter un facteur de risque important, mais, comme détaillé plus haut, les résultats restaient significatifs dans plusieurs études prospectives après ajustement sur l'IMC (275,276,350–354), ce qui laisse à penser que d'autres mécanismes pourraient être impliqués. Biggelaar et al. suggère notamment, dans le cadre d'une étude transversale, la *Maastricht Study* incluant 2240 participants, que la consommation de boissons édulcorées pourrait être associée à des perturbations du métabolisme du glucose, avec une diminution de la sensibilité des cellules β et une plus faible sécrétion d'insuline (355). Ces perturbations pourraient notamment passer par une altération du microbiote intestinal comme l'ont suggéré Suez et al. chez la souris ainsi que chez des sujets humains sains (239).

Davantage d'études apparaissent donc nécessaires, pour renforcer les conclusions de l'OMS sur la relation édulcorants-diabète (195), notamment avec une évaluation plus précise des expositions. En effet, la plupart des études observationnelles publiées jusqu'à présent ont considéré les boissons édulcorées (276,344–354), vecteurs d'édulcorants artificiels, et deux ont étudié les édulcorants de table (en terme de fréquence ou de durée d'utilisation) (275,356). Or, ces additifs peuvent être apportés par d'autres sources. Il sera donc intéressant de s'intéresser à ces relations au sein de la cohorte NutriNet-Santé, disposant de données détaillées sur l'exposition aux édulcorants artificiels pour chacun de ces participants.

En outre, les associations entre l'exposition aux édulcorants artificiels et le risque d'hypertension, de mortalité, d'accouchement prématuré ou encore l'évolution du statut pondéral (prise de poids, incidence de surpoids et/ou d'obésité) pourront être étudiées dans le cadre de la cohorte NutriNet-Santé afin d'apporter davantage de données sur les relations édulcorants-santé.

2. Sucres utilisés dans l'industrie agro-alimentaire, « nouveaux sucres » et santé

Au-delà des édulcorants artificiels ou des sucres, que nous avons étudiés dans cette thèse, il serait également intéressant de se pencher sur la question des sucres utilisés dans l'industrie agro-alimentaire. En effet, le sucre classique tel que nous le connaissons en tant que consommateur (sucre blanc ou cassonade, par exemple) n'est pas nécessairement l'ingrédient utilisé par les industriels pour donner un goût sucré aux produits. Sucre inverti, sirop de sucre inverti, sirop de glucose, sirop de glucose-fructose, sirop de maïs à haute teneur en fructose, dextrose, dextrose monohydraté et autres moûts de fruits, sirops de fruits ou jus concentrés de fruits figurent parfois sur les listes d'ingrédients d'aliments ultra-transformés contenant des sucres ajoutés. Par ailleurs, ces libellés de sucre, parfois difficiles à identifier, peuvent induire le consommateur en erreur, qui peut ainsi avoir du mal à estimer la présence de sucres ajoutés dans un produit. Un sucre utilisé dans l'industrie agroalimentaire bien connu aux États-Unis (mais pratiquement inutilisé en France et en Europe), le sirop de maïs à haute teneur en fructose, aussi connu sous le nom de *High fructose corn syrup* (HFCS), a fait l'objet de débats concernant ses effets santé. En effet, certains suggèrent que des apports important en HFCS, en particulier par la consommation de boissons sucrées, représenteraient un facteur de risque de maladies cardiovasculaires, diabète, dyslipidémie ou maladie du foie gras non alcoolique (360–365). Mais jusqu'à présent, à part pour le HFCS, aucune étude observationnelle n'a investigué les relations entre les différents sucres utilisés par l'industrie agro-alimentaire et la santé.

En outre, les alternatives au sucre : sirop d'agave, sucre de fleur de coco, sucre complet, muscovado, rapadura, sucre de datte, etc., gagnent en popularité chez de plus en plus de consommateurs soucieux de leur santé. Ils ont pour réputation d'être meilleurs pour la santé que le sucre de canne ou de betterave classique, notamment car ils sont moins raffinés et seraient donc plus en riches en vitamines et minéraux. Néanmoins, il convient de rester prudent quant à ces potentielles propriétés. En effet, par exemple, si les propriétés antioxydantes du sucre de datte s'avèrent plus intéressantes que celles du sucre raffiné : 3,273 mmol(Fe^{2+})/100g pour le sucre de datte versus 0,009 mmol(Fe^{2+})/100g [13] pour le sucre blanc (366), ces dernières restent faibles comparées à celles de fruits riches en antioxydants, comme les mûres : 8,567 mmol(Fe^{2+})/100g (367). Il faudrait donc ingérer 262 g de sucre de datte pour avoir un effet antioxydant similaire à celui de la consommation d'une portion de 100g de mûres, ce qui représenterait un apport en sucres libres non négligeable et entrainerait un dépassement des

[13] Valeurs correspondants à la capacité antioxydantes mesurées par analyse FRAP (*ferric-reducing ability of plasma*) permettant de mesurer la capacité de réduction ferrique du plasma

recommandations nutritionnelles. Ainsi, il serait intéressant de s'arrêter également sur ces « nouveaux sucres » et leurs effets sur la santé, notamment sur le risque de maladies chroniques.

Afin d'étudier ces différents types de sucre (industriels et « nouveaux sucres ») il sera nécessaire d'en identifier les apports au sein de la population. Pour cela, il sera possible de s'appuyer sur une méthodologie similaire à celle mise en place pour la détermination de l'exposition aux additifs alimentaires dans la cohorte NutriNet-Santé. Il faudra dans un premier temps établir la liste des sucres à étudier dans de futures analyses et rapprocher ceux qui peuvent être désignés par plusieurs termes. Une fois cette nomenclature clairement établie, l'objectif sera d'identifier la présence ou l'absence de chacun de ces sucres dans les aliments et boissons déclarés par les Nutrinautes dans leurs enregistrements alimentaires de 24 heures. Chaque item alimentaire industriel (avec marque) de la table de composition NutriNet-Santé pourra être associée aux aliments correspondants répertoriées dans les bases de données incluant les listes d'ingrédients des aliments (Open Food Facts, Oqali, GNPD).

Le deuxième enjeu sera ensuite de déterminer les quantités de ces sucres dans chaque item alimentaire contenant des sucres ajoutés. S'il s'agit d'un produit industriel avec marque se présente alors plusieurs possibilités. La première est qu'il ne figure qu'un seul type de sucre dans la liste d'ingrédients, la quantité attribuée sera alors celle de la teneur en sucres ajoutés du produit selon la table de composition NutriNet-Santé. Si plusieurs types de sucre figurent dans la liste d'ingrédients et que les pourcentages sont précisés, les teneurs de chaque sucre seront calculées à partir de la teneur en sucres ajoutés de la table de composition NutriNet-Santé auquel sera appliqué un ratio. Par exemple, pour un aliment contenant les ingrédients « sirop de glucose » et « sirop de sucre inverti » avec des pourcentages de 17 % et 12 % respectivement, et dont la teneur en sucres ajoutés dans la table de composition NutriNet-Santé est de 30 g/100g, les apports en sirop de glucose et sirop de sucre inverti seront respectivement de 5,1 g/100g et de 3,6 g/100g (selon les calculs : 17 x 30 / 100 et 12 x 30 / 100, respectivement). En revanche, si plusieurs types de sucre sont présents et que les pourcentages ne sont pas indiqués il faudra alors réaliser des arbitrages et faire des hypothèses les plus plausibles, qui pourront d'ailleurs être challengées dans des analyses de sensibilité.

3. Rôle des *Advanced Glycation End products* dans la cancérogénèse

Les produits de la glycation avancée, plus communément désigné par leur dénomination en anglais *Advanced Glycation End products*, abréviée AGE, sont des composés formés dans nos

organismes ou certains aliments, qui pourraient jouer un rôle dans le développement de plusieurs maladies chroniques, et notamment certains cancers.

Les AGE représentent un ensemble de métabolites. Les principaux considérés dans la littérature et les études étiologiques (concentration plasmatique en AGE ou apports en AGE de l'alimentation) sont le CML (N^{ε}-carboxymethyl-lysine), le CEL (N^{ε}-1-carboxyethyl-lysine) et le MG-H1 (N^{δ}-[5-hydro-5-methyl-4-imidazolon-2-yl]-ornithine) (368). Les AGE sont des molécules formées de protéines ou de lipides auxquelles sont rattachées un sucre (369).

Les AGE endogènes, produits par l'organisme, sont des sous-produits issus du métabolisme des sucres, résultant de processus complexes (engageant différentes voies métaboliques de réactions en chaîne impliquant acides aminés, lipides, sucres réducteurs et autres substrats). La formation des AGE *in vivo* est un processus physiologique normal, leur accumulation progressive au cours de la vie est donc inhérente et liée au vieillissement. Néanmoins, leur production peut également être favorisée par un certain mode de vie, comme le fait d'être fumeur (370) ou d'avoir un régime alimentaire plutôt de type occidental (riche en aliments ultra-transformés) (371) ou certaines conditions et pathologies comme le diabète (372). Une alimentation riche en sucres ajoutés peut également favoriser la production endogène d'AGE et leur accumulation (373). Les AGE peuvent également être apportés par l'alimentation. Le rôle de l'alimentation sur les taux d'AGE endogènes a notamment été suggéré dans le cadre de l'étude transversale basée sur la cohorte CODAM (*Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht*), démontrant que des apports plus élevés en AGE (CML, CEL et MG-H1) via l'alimentation sont associés à des taux plus élevés d'AGE libres dans le plasma et l'urine (374). Les AGE présents dans les aliments peuvent notamment se former lors du processus de cuisson, à haute température et sur un temps prolongé, par réaction de Maillard, donnant lieu à la formation de composés aromatiques (368). Les aliments frits, grillés ou rôtis, ainsi que les aliments ultra-transformés (riches en sucres et en lipides et subissant certains procédés de transformation/cuisson) représentent des sources importantes d'AGE exogènes (375). Kim et al. ont notamment observé, que pour un apport énergétique équivalent, un régime riche en viande rouge/transformée et en céréales raffinées était associé à des niveaux plus élevés de concentrations plasmatiques en CEL, par rapport à un régime riche en céréales complètes, produits laitiers, oléagineux et légumineuses (376). En outre, des apports plus élevés en AGE semblent être associés à une plus faible adhésion aux recommandations nutritionnelles (377). Dans la *NIH-AARP Diet and Health Study*, cohorte du *National Cancer Institute*, les participants consommant le plus d'AGE avaient également des apports plus élevés en lipides et

en viande (378). Une autre étude observe une contribution plus importante des lipides à l'apport énergétique, et de plus faibles apports en fibres chez les plus forts consommateurs d'AGE (379). Enfin, au sein de la cohorte européenne EPIC, les principaux contributeurs aux AGE étaient : les céréales/produits céréaliers, la viande/viande transformée, les biscuits/gâteaux, les produits laitiers, le sucre et les confiseries et les poissons/crustacés (380).

Étant donné les propriétés pro-oxydantes et pro-inflammatoires des AGE, leur rôle a été suggéré dans le développement de plusieurs maladies liées au vieillissement et à l'inflammation, entre autres, le cancer (368,381,382). Les effets néfastes des AGE sur la santé passeraient par des effets directs sur les tissus, par l'interaction des AGE avec leur récepteur (RAGE, *receptor for advanced glycation end products*), qui active une cascade de signalisation engendrant la production d'espèces réactives à l'oxygène, induisant un stress oxydatif et des processus inflammatoires, et représentant ainsi un facteur de risque de développement de certaines pathologies.

Certaines études suggèrent notamment des associations avec le risque de cancer, mais les résultats restent contrastés. Si certaines associations se révèlent positives (371,378,383–385), d'autres sont négatives (371,383,386), ou non significatives (383,386). En effet, une plus forte exposition aux AGE de l'alimentation est associée à une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes des cohortes de la NIH-AARP (378) et de la *Prostate Lung Colon and Ovary Prospective Study* (385). Des associations positives sont suggérées au sein de la cohorte EPIC entre les apports en AGE et le cancer de la vésicule biliaire mais pas pour les cancers du foie (383), des associations inverses sont même observées pour le carcinome hépatocellulaire (383) et le cancer colorectal pour les apports en CML et MG-H1 mais pas pour les CEL (386). Ces mêmes associations sont observées au sein d'une étude cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC pour les concentrations plasmatiques en AGE (371). En revanche, un ratio plus élevé de concentrations plasmatiques en CEL et MG-H1 par rapport au CML est associé positivement au risque de cancer colorectal (371).

L'exposition chronique aux AGE pourrait également représenter un facteur de risque de mortalité, de prise de poids, de maladies cardiovasculaires, de syndrome métabolique, bien que les résultats soient là encore contrastés. Des études se sont intéressées à la mortalité, Peterson et al. a observé que des apports plus élevés en AGE étaient associés à une augmentation du risque de mortalité (toute cause, liée au cancer du sein ou aux maladies cardiovasculaires) chez plus de 2000 femmes ménopausées de la *Women's Health Study* diagnostiquées d'un cancer du sein (384). À l'inverse, dans la cohorte EPIC, les AGE alimentaires (totaux ou individuels)

n'étaient pas associés à la mortalité (toute cause ou liée au cancer colorectal) chez 5801 sujets avec cancer colorectal, mais les auteurs suggèrent des associations positives chez les participants sans diabète de type 2 (387). Par ailleurs, dans la *National Health and Nutrition Examination Survey* les AGE n'étaient pas associés à la mortalité toute cause chez 5474 adultes diabétiques (377). Alors que les résultats issus de l'étude Takayama, sur près de 30 000 participants hommes suggèrent des associations inverses entre les CML et la mortalité (toute cause et non liée au cancer) (388).

Il est également suggéré que l'exposition chronique aux AGE pourrait représenter un facteur de risque de maladies vasculaires en altérant la fonction endothéliale (389), néanmoins les résultats restent également contrastés concernant les facteurs cardiovasculaires. Aucune association n'a été observée entre la consommation d'AGE et la fonction microvasculaire (390). Cependant, Cordova et al. identifient, au sein de la cohorte EPIC, des associations modestes entre l'apport en CEL et une prise de poids (380). Des associations ont également été suggérées avec l'augmentation du risque d'obésité abdominale et l'hypertriglycéridémie (379) dans l'étude transversale *Tehran Lipid and Glucose Study* mais pas avec d'autres facteurs du syndrome métabolique comme l'hypertension, l'hyperglycémie et le cholestérol. Un essai croisé randomisé en double aveugle (20 participants en surpoids ont suivis deux régimes, l'un faible, l'autre riche en AGE, de deux semaines séparés par une période de 4 semaines) suggère par ailleurs qu'un régime pauvre en AGE pourrait augmenter la sensibilité à l'insuline (391), représentant ainsi une éventuelle diminution du risque de diabète de type 2.

À la lumière de ces résultats contrastés il sera intéressant d'analyser les associations entre l'apport en AGE et la santé. Notamment le risque de cancer, afin d'apporter des preuves supplémentaires aux études déjà publiées dans des cohortes à grande échelle. D'autres pathologies pourront être considérées, comme les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2, pour lesquelles une exposition accrue aux AGE pourrait jouer un rôle. En effet, les teneurs en AGE individuels (CEL, CML et MG-H1) ont récemment été ajoutées à la table de composition NutriNet-Santé, en se basant sur les bases de données publiées de Scheijen et al. contenant les valeurs en CML, CEL et MG-H1 pour 190 items alimentaires, en tenant compte de la méthode de cuisson (392) ainsi que sur celles de Hull et al. (teneurs en CML de 257 items alimentaires) (393), Zhou et al. (teneurs en CML et CEL de 54 échantillons alimentaires) (394) et Zhang et al. (395). Toutes les valeurs ont été déterminées par chromatographie liquide à haute performance avec spectrométrie de masse (392–395).

Il sera également envisageable d'exploiter les données de la Biobanque de NutriNet-Santé, en analysant les taux plasmatiques d'AGE, afin d'étudier les corrélations entre les concentrations sanguines et l'exposition alimentaire aux AGE mesurée par les enregistrements alimentaires, ainsi que les associations avec la santé : incidences de cancer, événements cardiovasculaires, diabète de type 2, syndrome métabolique, etc.

B. Perspectives de santé publique

Les travaux menés aux cours de cette thèse et les futures études qui seront conduites dans la cohorte NutriNet-Santé sur la thématique de la consommation de sucre et d'édulcorants (et les expositions qui y sont associées : index/charge glycémiques de l'alimentation, sucres utilisés dans l'industrie agro-alimentaire, FODMAP, « nouveaux sucres », AGE, etc.) pourront être pris en compte dans de futures méta-analyses rapportant leurs associations avec la santé. De plus, ces études apporteront aux autorités sanitaires nationales et internationales des informations supplémentaires contribuant potentiellement à l'établissement et la mise en œuvre de recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention primaire des pathologies chroniques, enjeux de santé publique actuels majeurs.

Dans cette partie nous nous intéresserons aux perspectives de santé publique, c'est-à-dire aux mesures et actions, celles déjà en place, amenées à évoluer, et celles émergeantes. Nous verrons qu'elles sont multiples, la diminution des apports en sucre dans la population générale pouvant, en effet, passer par différentes voies. D'une part, il est crucial d'encourager directement les consommateurs à diminuer leurs consommations de produits sucrés, cela peut passer par des recommandations et des repères nutritionnels (véhiculés par le Programme National Nutrition Santé par exemple), mais aussi par l'amélioration de l'information des consommateurs (logo nutritionnel Nutri-Score). D'autre part, l'offre alimentaire doit être améliorée, en incitant notamment les industriels à proposer des produits moins sucrés ou en limitant le marketing sur les produits sucrés ou ultra-transformés non favorables à la santé. Les reformulations peuvent être favorisées par la mise en place du Nutri-Score, par la fixation de seuils par catégorie d'aliments, ou encore par l'application d'une taxe sur le sucre (modulée selon les teneurs). Dans un second temps nous nous pencherons sur la question des intérêts économiques versus santé des consommateurs.

1. Actions préventives de santé publique

a) *Encourager les consommateurs à diminuer leurs apports en sucre*

(1) Recommandations et repères nutritionnels

Comme nous l'avons vu en introduction, il existe des recommandations nutritionnelles visant à limiter les apports en sucre dans l'alimentation. L'Organisation Mondiale de la Santé a notamment établi le seuil de 10 % des apports énergétiques journaliers par les sucres libres (2). L'Anses, autorité sanitaire de l'alimentation en France, recommande quant à elle de ne pas consommer plus de 100 g/j de sucre (hors lactose et galactose) pour les adultes (4), 60 g/j pour les enfants de 4 à 7 ans et 75 g/j pour les 8-12 ans (396). L'EFSA, autorité européenne de sécurité des aliments, n'émet pas de recommandation mais suggère néanmoins de diminuer le plus possible les apports en sucres ajoutés et sucres libres. En effet, suite à une demande à l'EFSA de cinq pays de l'Union Européenne d'évaluer les risques pour la santé d'une consommation excessive de sucre, l'autorité sanitaire conclut qu'il pas possible d'établir de limite supérieure de sécurité. Des associations dose-réponse linéaires sont observées entre la consommation de sucre et ses effets délétères, il ne semble donc pas y avoir de seuil en deçà duquel les apports en sucre ne sont pas néfastes pour la santé (397).

Des repères alimentaires sont également donnés aux consommateurs, en France par exemple, le Programme National Nutrition Santé, conseille de limiter les consommations de produits et boissons sucrées, pas plus d'un verre de boisson sucrée par jour et pas plus de 12,5 % des apports énergétiques provenant des produits sucrés (9).

(2) Information sur la qualité nutritionnelle des produits : Le Nutri-Score

(a) Logo nutritionnel en face avant des emballages

Au-delà des recommandations et repères nutritionnels, d'autres mesures de santé publique peuvent encourager les citoyens consommateurs à limiter leurs apports en sucre, comme la mise en place d'un étiquetage nutritionnel simplifié. C'est dans ce contexte que le système de Nutri-Score a été proposé. Ce logo apposé en face avant des emballages informe le consommateur sur la qualité nutritionnelle des produits. Le Nutri-Score est représenté par une échelle allant de A à E associée à un dégradé de couleur allant du vert foncé (A) à l'orange foncé (E) en passant par le vert clair (B), le jaune (C) et l'orange clair (D), permettant, au sein d'une même catégorie de produits, de choisir celui qui a le profil nutritionnel le plus favorable (cf. Figure 18 ci-dessous).

Figure 18. Logo nutritionnel Nutri-Score **(398)**

La note d'un produit est calculée en fonction de ses apports en nutriments pour 100 grammes (ou 100 millilitres) de produit et tient donc compte, entre autres, de sa teneur en sucre. Près d'une cinquantaine d'études scientifiques ont permis de valider le Nutri-Score, tant au niveau de l'algorithme sous-jacent son calcul et du lien avec le risque de maladies chroniques, qu'au niveau de sa compréhension objective par les consommateurs et sa capacité à impacter positivement les choix alimentaires [14]. Le 4ème Programme National Nutrition Santé l'intègre d'ailleurs désormais dans ses recommandations, en conseillant de réduire la consommation de produits notés D et E (1). Par ailleurs, Santé Publique France préconise d'en limiter le marketing et la publicité (399,400). Depuis son déploiement en 2017 en France, six autres pays l'ont adopté, la Belgique, la Suisse, l'Allemagne, les Pays-Bas, le Luxembourg et l'Espagne. Mais d'autres restent réticents comme l'Italie, qui s'oppose fortement à cet affichage nutritionnel. Dans ces pays les lobbies de certains secteurs agroalimentaires ainsi que les politiques exercent une forte pression contre l'adoption du Nutri-Score par la Commission Européenne comme logo nutritionnel simplifié officiel. C'est le cas même en France où des lobbies économiques et politiques anti Nutri-Score s'élèvent et s'opposent à sa mise en place obligatoire à l'échelle européenne.

(b) Une future version du Nutri-Score tenant compte de l'ultra-transformation des aliments ?

Si les boissons et produits sucrés sont souvent notés défavorablement par le Nutri-Score étant donné leur teneur en sucre importante, leurs équivalents édulcorés peuvent parfois prétendre à une meilleure notation par le logo aux cinq couleurs compte tenu d'un profil nutritionnel moins riche en sucre et en calories (par exemple, un soda classique contenant des sucres ajoutés sera

[14] La liste des publications est disponible sur le site du Ministère de la Santé : https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/nutrition/nutri-score/etudes-et-rapports-scientifiques/.

noté D ou E, alors que sa version sans sucres ajoutés, mais édulcorée, sera classé B). Étant donné ces écarts de notation, la question d'intégrer l'aspect d'ultra-transformation au Nutri-Score se pose. Le logo est en effet amené à évoluer en fonction de l'avancée des recherches et des nouvelles connaissances en nutrition, et ce notamment concernant les produits dits « ultra-transformés ». De multiples études ont en effet suggéré des associations délétères de leur consommation sur la santé et ont fait l'objet de plusieurs revues et méta-analyses (401). Les aliments ultra-transformés, tels que définis par la classification NOVA (402–404) sont des produits issus de l'industrie agroalimentaire dont la composition inclue un ou plusieurs additifs (comme les édulcorants artificiels, les émulsifiants ou les colorants) ou des ingrédients industriels (tels que le sucre inverti, les maltodextrines, les huiles hydrogénées, les protéines hydrolysées ou encore les amidons modifiés) et/ou dont la production implique des procédés de transformation complexes et intenses (par exemple, l'hydrolyse, l'extrusion, le chauffage à très haute température ou le prétraitement par friture). Ces produits « ultra-formulés » ou « ultra-transformés » sont par exemple, les sodas, les produits industriels de type cordon bleu ou nuggets de volaille/poisson, les plats tout prêts contenant des additifs exhausteurs de goût ou texturants, les soupes déshydratées, la plupart des barres chocolatées et produits sucrés, ou encore les aliments et boissons édulcorées. Ils appartiennent à la catégorie 4 de la classification NOVA, après les catégories d'aliments non transformés ou minimalement transformés NOVA 1 (incluant les fruits et légumes, lait, œufs, poissons et viande), les ingrédients culinaires transformés NOVA 2 (sucre, sel, beurre, huile, vinaigre) et les aliments transformés NOVA 3, issus des aliments de la catégorie NOVA 1, préparés et cuisinés avec les ingrédients de la catégorie NOVA 2 (comme le pain, le fromage, la confiture ou les aliments conservés en saumure).

Depuis quelques années, les études suggérant les effets délétères des aliments ultra-transformés sur la santé sont de plus en plus nombreuses (401). Ces associations pourraient passer en partie par une plus faible qualité nutritionnelle (plus riches en énergie, sucres ajoutés, sel, acides gras saturés et plus pauvre en fibres, minéraux et vitamines) (405,406) ou la présence de certains additifs alimentaires dont les effets santé sont suspectés, comme les édulcorants (407–412). Certains composés néoformés potentiellement toxiques engendrés par les procédés de transformation pourraient également être impliqués, comme les acides gras trans, les furanes ou l'acrylamide (413–417), dont certains sont spécifiques des aliments ultra-transformés et d'autres non. Par ailleurs, ces processus industriels modifiant la matrice alimentaire pourraient modifier la biodisponibilité des nutriments, influencer la satiété, la vitesse d'ingestion et de

transit et la digestibilité (418–420). Enfin, la migration de contaminants dans les aliments à partir de leurs emballages (microplastiques, phtalates, huiles minérales, bisphénols, par exemple) pourrait engendrer des perturbations endocriniennes et cardiométaboliques (421–424).

Les associations entre la consommation d'aliments ultra-transformés et la santé ont notamment été étudiées dans la cohorte NutriNet-Santé (343,425–432). Ces études suggèrent des associations délétères avec les risques de cancer (425), maladies cardiovasculaires (343), mortalité (426), diabète de type 2 (427), changement de poids, surpoids et obésité (428), symptômes dépressifs (429), troubles fonctionnels digestifs (430) et troubles du comportement alimentaire (431). Des études conduites dans d'autres cohortes suggèrent également des associations sur la mortalité (433–440), les maladies cardiovasculaires (439), le diabète de type 2 (441–444), le surpoids et l'obésité (445–455), la dépression (456), les troubles gastro-intestinaux (457), les dyslipidémies (450,458,459), l'hypertension (460–463), etc.

Depuis l'émergence du concept et de la définition d'aliments ultra-transformés en 2010 (402), les études concernant leurs associations avec la santé se sont donc rapidement accumulées et ont identifié des associations délétères pour des enjeux de santé publique majeurs (cancers, maladies cardiovasculaires, diabète, dépression, etc.), ainsi il apparaît aujourd'hui comme un enjeu officiel du PNNS de diminuer la part des produits industriels ultra-transformés dans notre alimentation. Cela peut passer d'une part, par une offre alimentaire davantage tournée vers des produits non ultra-transformés, et d'autre part, par une meilleure identification de ces aliments et boissons par les consommateurs. A l'heure actuelle, la part des aliments ultra-transformés dans nos régimes occidentaux est en effet non négligeable, ils contribuent à environ 30 % de nos apports énergétiques journaliers en France (464) et jusqu'à près de 60 % dans certains pays, comme aux États-Unis ou au Royaume-Uni (465,466). Ainsi, l'apposition d'un logo informatif permettant une meilleure identification des aliments ultra-transformés pourrait apporter une partie de la solution à cette situation. Cet aspect pourrait être intégré au Nutri-Score en ajoutant par exemple un cadre noir autour du logo nutritionnel actuel, pour les boissons et aliments ultra-transformés. En plus d'apporter une information visuelle rapide sur la qualité nutritionnelle des produits ce dernier pourrait ainsi indiquer si ceux si sont ultra-formulés/ultra-transformés ou non.

En parallèle, le comité scientifique international en charge de l'évolution de l'algorithme du Nutri-Score réfléchit à l'intégration d'une pénalité liée spécifiquement aux édulcorants.

b) *Inciter les industriels à proposer des produits moins sucrés*

(1) Limitation du marketing sur les produits sucrés et édulcorés

Favoriser la diminution des apports en sucre dans la population peut également passer par une diminution du marketing des produits riches en sucres par les industriels. C'est notamment une proposition de l'Organisation Mondiale de la Santé (2). Afin de favoriser l'adhésion aux recommandations nutritionnelles (10 % des apports énergétiques par les sucres libres), l'autorité de santé publique internationale encourage les industries agroalimentaires à proposer des produits en cohérence avec ses recommandations : des options plus saines et moins sucrées. L'OMS appelle par ailleurs à une meilleure éducation nutritionnelle, passant par une clarification des informations nutritionnelles, une reformulation des produits et une régulation du marketing des produits riches en sucres, notamment visant le jeune public.

En France, dans un rapport publié en 2017 dans le cadre du Programme National Nutrition Santé, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) propose de réglementer le marketing des produits de pauvre qualité nutritionnelle, notés D et E par le Nutri-Score (467).

(2) Politiques de taxations

(a) Taxe soda

La connaissance des effets délétères sur la santé de la consommation de boissons sucrées (sur les risques de surpoids ou d'obésité (199,210,468), de diabète (199,221), de maladies cardiovasculaires (254) et sur la santé orale (469)) a conduit plusieurs pays à mettre en place des mesures de fiscalisation sur les boissons sucrées. Il existe notamment en France depuis 2012 une « taxe soda » appliquée aux boissons contenant des sucres ajoutés ou des édulcorants artificiels quelles qu'en soient les quantités, à hauteur de 7,53 centimes d'euros par litre. Si la boisson contient à la fois des sucres ajoutés et des édulcorants elle est taxée deux fois. À Philadelphie, aux États-Unis, une taxe sur les boissons sucrées et édulcorées a également été adoptée en 2017 et s'est révélée être une mesure de prévention efficace car les chercheurs ont remarqué une augmentation des prix et une diminution des achats (470,471). L'Organisation Mondiale de la Santé conclue, cependant, que ces mesures de fiscalisation sont véritablement efficaces pour répondre à un objectif de réduction du surpoids, de l'obésité et des maladies chroniques si ces taxes induisent une augmentation des prix des produits de 20 % (472). Ainsi, en 2018 la taxe sur les boissons sucrées appliquée en France est modifiée, son montant est désormais progressif, et fonction de la teneur en sucres ajoutés. Les taux imposés depuis janvier 2021 sont au minimum de 3,11 centimes d'euros par litre (cas d'une boisson contenant 1

gramme de sucre ajouté pour 100 millilitres ou contenant des édulcorants), ils atteignent 13,98 centimes d'euros par litre pour une boisson dont la teneur en sucres ajoutés est de 10 g/100ml et vont jusqu'à 24,34 centimes d'euros par litre pour une boisson à 15 g/100ml (au-delà 2,07 centimes d'euros supplémentaires par litre s'appliquent par gramme de sucre ajouté).

(b) Application aux aliments contenant des sucres ajoutés ?

L'OMS envisage également l'application d'une fiscalisation sur l'ensemble des produits riches en sucres libres ce qui permettrait de renforcer davantage ces mesures de santé publique basées sur la taxation (472,473). Toutefois, dans un rapport publié en 2018 pour la prévention des maladies chroniques non transmissibles, l'agence de santé publique des Nations Unies ne fait plus mention d'étendre la taxe sur le sucre ajouté à l'ensemble des aliments en contenant, ne mentionnant que les boissons sucrées (474).

Le HCSP propose également la mise en place d'une taxation des produits classés D ou E par le Nutri-Score, en fonction de leur score nutritionnel (467). D'autres mesures sont proposées dans le rapport du HCSP afin d'améliorer la qualité nutritionnelle de l'offre alimentaire, telle que la régulation des contenus des distributeurs automatiques en limitant les boissons sucrées et édulcorées à 50 % de l'offre, l'autre moitié des boissons proposées devant être de l'eau cela permettrait de réduire les consommations de sucres ajoutés et d'édulcorants. Le HCSP propose également d'installer des fontaines à eau gratuites à côté des distributeurs automatiques, favorisant ainsi la consommation d'eau à celle des boissons sucrées/édulcorées.

(3) Fixation de seuils par catégories d'aliments et reformulations

Une autre mesure préventive visant à l'amélioration des profils nutritionnels repose sur la reformulation. En France, dans le cadre du 4ème Programme National Nutrition Santé (PNNS 4) et du 3ème Programme National Alimentation (PNA 3), il est prévu d'améliorer la qualité nutritionnelle de l'alimentation en passant notamment par la reformulation des produits transformés respectant des seuils de teneurs en nutriments, dont le sucre, fixés pour chaque catégorie d'aliments. Une mesure, par ailleurs soutenue par la Cour des comptes qui recommande également la fixation de seuils en sucres, sel et matières grasses pour les aliments transformés (475).

C'est dans ce contexte que l'Anses a été saisie en juillet 2019 par la Direction Générale de la Santé pour simuler les effets que pourraient avoir la fixation de seuils de nutriments (sucres, acides gras saturés, sel et fibres) par catégorie de produits sur les apports de chacun de ces

nutriments dans la population. L'Anses s'est ainsi appuyée sur les bases de données de composition des aliments Oqali (309) et sur les données de consommation de l'étude INCA 3 (10) pour tester différents scénarios. L'un des objectifs de ces travaux était d'identifier quelles reformulations auraient le plus d'impact sur les apports nutritionnels dans la population afin de proposer une offre alimentaire en adéquation avec les recommandations nutritionnelles (475). Le rapport de l'Anses identifie plusieurs groupes d'aliments contributeurs aux apports en sucre : les entremets et crèmes desserts, les viennoiseries/pâtisseries/gâteaux et biscuits sucrés, les yaourts et fromages blancs, les sandwichs/pizzas/tartes/pâtisseries et biscuits salés, les confiseries et chocolat, les boissons rafraichissantes sans alcool, les compotes et fruits au sirop, les pains et produits issus de la panification, et les céréales pour petit déjeuner et barres céréalières, suggérant qu'une reformulation des produits inclus dans ces différents groupes en diminuant leurs teneurs en sucre pourrait permettre de diminuer les apports en sucre dans la population.

Par ailleurs, l'incitation à la reformulation des aliments par les industriels peut également être suscitée par l'apposition d'un étiquetage nutritionnel obligatoire sur les aliments, tel que le Nutri-Score (398).

2. Intérêts économiques versus santé des consommateurs

Dans un contexte où la consommation de sucre ou d'édulcorants pourrait avoir des effets délétères sur des pathologies faisant l'objet d'enjeux de santé publique majeur, il est crucial de rester objectif et indépendant de tout acteur potentiellement impliqué dans la production, transformation et/ou distribution de produits sucrés ou édulcorés. Industriels et lobbies de l'agroalimentaire peuvent en effet occuper une place importante concernant certains sujets de santé publique relatifs à l'alimentation et la nutrition. Les intérêts économiques interviennent potentiellement au niveau politique et influencent certaines prises de décision concernant la mise en œuvre d'actions préventives, tels que l'établissement des recommandations nutritionnelles ou l'adoption d'un logo nutritionnel simplifié. Les industries agroalimentaires, grâce à leurs experts financés, occupent également des places au sein même des comités scientifiques de certaines agences sanitaires. Le rapport récent de la *Corporate Europe Observatory* (Observatoire de l'Europe industrielle), une organisation internationale non gouvernementale à but non lucratif, dénonce le lobbying mené par le secteur des industries du sucre, allant jusqu'à dépenser plus de 21 millions d'euros par an au niveau de l'Union

Européenne, pour ralentir les mesures politiques visant à faire diminuer les consommations de sucre (476).

Ces acteurs économiques occupent également une place importante en amont, en s'impliquant directement dans les recherches scientifiques sur lesquelles se basent par la suite les décisions politiques. De nombreuses publications présentent, effectivement, des liens et conflits d'intérêts avec certains secteurs de l'agroalimentaire, industriels, lobbies ou autres organisations interprofessionnelles. Ces derniers, en participant au financement d'études, de projets, congrès, etc., s'impliquent dans le monde scientifique et l'impartialité des chercheurs concernés peut alors parfois être remise en question.

Ces problématiques de liens d'intérêt sont particulièrement présentes concernant les sujets abordés tout au long de cette thèse. On retrouve effectivement dans de nombreuses études sur les effets de sucre ou des édulcorants sur la santé une source de financement privé, les noms de certains lobbies du sucre et fabricants d'édulcorants reviennent régulièrement, notamment dans les revues systématiques qui adoptent alors possiblement un parti pris, engendrant des biais d'information et/ou de publications. Par ailleurs, au-delà d'une simple ressource économique, les financeurs, peuvent aussi être directement impliqués dans l'établissement de la conception de l'étude, son plan d'analyses, le processus de rédaction, de relecture et de révision.

Dès les années 1960 par exemple, alors même que le rôle du sucre est suspecté dans le développement des maladies coronariennes, la *Sugar Association*, finance une revue systématique de la littérature détournant l'attention du sucre en désignant les lipides et le cholestérol comme principaux responsables de l'émergence et de la croissance de ces pathologies chroniques (477).

De nombreuses études portant sur les effets des édulcorants artificiels sur la santé sont également financées par l'industrie, notamment plusieurs essais contrôlés randomisés inclus dans des revues et des méta-analyses (197,198). Azad et al. ont notamment signalé que les études financées par l'industrie suggèrent une perte de poids plus importante grâce aux édulcorants que les études non financées par des acteurs privés (198). En effet, une revue systématique des revues a spécifiquement étudié la question des conflits d'intérêts dans ce domaine (478) et a révélé que les revues sponsorisées par l'industrie des édulcorants artificiels étaient plus enclines à montrer des effets bénéfiques sur la perte de poids. C'est le cas, par exemple d'une méta-analyse financée par l'*International Life Sciences Institute* (une organisation à but non lucratif financée par de grands groupes industriels : Coca-Cola, Nestlé,

PepsiCo, Monsanto, etc. (479)) concluant que les études observationnelles ne montrent pas d'effets des édulcorants sur le poids et la composition corporelle, bien qu'il y ait une légère association positive avec l'IMC (200). Les auteurs concluent, en outre, que les résultats des essais contrôlés randomisés, suggèrent une perte de poids (200). De même, les conclusions des revues systématiques publiées au sujet des associations entre la consommation de boissons sucrées et la prise de poids diffèrent fortement selon la nature de leur financement. Plus de 83 % de celles financées par l'industrie concluent à l'insuffisance de preuves alors qu'un pourcentage similaire parmi les revues ne présentant pas de conflit d'intérêt conclu à une association directe (480). Plus généralement, les études portant sur les boissons sucrées financées par les industriels seraient plus à même de conclure à l'absence d'effets santé délétères comparées aux études indépendantes (481).

Ces aspects sont à garder à l'esprit pour des sujets de santé publique cruciaux concernant les relations entre l'alimentation et les maladies chroniques. Il est impératif d'en avoir conscience, afin de pouvoir tenir compte de l'influence de ces liens d'intérêt à tous les niveaux : publications scientifiques, comités d'experts constitués au sein des autorités sanitaires, établissement de recommandations nutritionnelles, décisions politiques et mesures de prévention primaire.

Dans un tel contexte, il apparait donc impératif que les études soient conduites et publiées indépendamment de ces acteurs présentant des liens d'intérêt avec l'industrie agroalimentaire. De même, les décisions et mesures de santé publique ne doivent pas être influencées par les intérêts économiques de certains partis prenant part aux débats et alimentant les controverses. Les recherches doivent donc rester indépendantes et bénéficier de financements publics.

CONCLUSION

Les résultats issus de NutriNet-Santé, vaste cohorte prospective en population, suggèrent des associations entre une consommation plus élevée de sucre et l'augmentation du risque de cancer, et plus spécifiquement de cancer du sein, et ce indépendamment de la prise de poids et du statut pondéral. L'élévation de l'index glycémique et de la charge glycémique pourrait jouer un rôle dans ces associations, tout comme des mécanismes sous-jacents liés au stress oxydant ou à l'inflammation, facteurs de risque de cancer. Par ailleurs, nos études suggèrent que certains sucres, ceux appartenant à la famille des FODMAP notamment, pourraient être associés au risque de cancer, impliquant notamment potentiellement des mécanismes liés à des modifications du microbiote intestinal (consécutives à la rapide fermentation des FODMAP) ou à l'inflammation. En outre, nos études épidémiologiques à grande échelle suggèrent des associations entre les édulcorants artificiels, en particulier l'aspartame et l'acésulfame-K, et un risque accru de cancer, plus spécifiquement les cancers du sein et ceux liés à l'obésité, et de maladies cardiovasculaires.

Ces résultats doivent être reproduits dans d'autres études prospectives à grande échelle et étayés par des données expérimentales afin de clarifier les mécanismes sous-jacents. Néanmoins, ils suggèrent que les sucres pourraient représenter un facteur de risque modifiable pour la prévention du cancer. Au niveau mondial, la mise en œuvre d'une taxe sur les boissons et aliments sucrés (voire plus largement selon le profil nutritionnel global de l'aliment, tel que défini par le Nutri-Score par exemple), ainsi que d'autres politiques liées au sucre (par exemple, la réglementation de la publicité et du marketing alimentaire, la fixation de normes de référence limitant la teneur en sucre selon les catégories de produits), fait actuellement l'objet de débats. Dans un contexte où la consommation de sucre est en augmentation dans les pays occidentaux et où ses effets néfastes sur le plan cardiométabolique sont bien établis, ces résultats contribuent à la construction d'un faisceau d'arguments suggérant que les politiques de santé publique portant sur la consommation de sucre devraient également tenir compte de leur rôle dans l'étiologie du cancer. En outre, nos études fournissent de nouvelles informations essentielles dans le contexte de la réévaluation des édulcorants artificiels par l'Autorité européenne de sécurité des aliments et d'autres agences sanitaires dans le monde. Ces résultats soutiennent le fait que ces additifs alimentaires, consommés quotidiennement par des millions d'individus et présents dans des milliers d'aliments et de boissons, ne doivent pas être considérés comme une alternative saine et sûre au sucre, conformément à la position actuelle de l'OMS, de l'ANSES, et de plusieurs agences sanitaires dans le monde.

REFERENCES

1. Ministère des Solidarité et de la Santé. 4ème Programme National Nutrition Santé 2019-2023. Paris: Ministère des Solidarités et de la Santé; 2019 p. 94.
2. WHO. Guideline: Sugars intake for adult and children [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=2033879
3. Cummings JH, Stephen AM. Carbohydrate terminology and classification. Eur J Clin Nutr. 2007 Dec;61(1):S5–18.
4. Anses. Actualisation des repères du PNNS : établissement de recommandations d'apport en sucres. Maisons-Alfort: Anses; 2016 Dec p. 96.
5. EFSA. EFSA explains draft scientific opinion on a tolerable upper intake level for dietary sugars [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 4]. Available from: https://www.efsa.europa.eu/en/corporate-pubs/efsa-explains-draft-scientific-opinion-tolerable-upper-intake-level-dietary-sugars
6. WCRF/AICR. Continuous Update Project Expert Report 2018. Recommendations and public health and policy implications. 2018;92.
7. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition [Internet]. USDA; 2015 Dec p. 144. Available from: https://health.gov/our-work/food-nutrition/previous-dietary-guidelines/2015
8. Scientific Advisory Committee on Nutrition. SACN Carbohydrates and Health Report [Internet]. Public Health England; 2015 [cited 2022 Jan 4]. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/sacn-carbohydrates-and-health-report
9. Torres MJ, Salanave B, Verdot C, Deschamps V. Adéquation aux nouvelles recommandations alimentaires des adultes âgés de 18 à 54 ans vivant en France. Étude Esteban 2014-2016. Volet Nutrition - Surveillance épidémiologique. [Internet]. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019 Jan p. 8. Available from: www.santepubliquefrance.fr
10. Anses. Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3 (INCA 3) [Internet]. Paris; 2017 Jun [cited 2018 Oct 5] p. 566. Available from: https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de
11. Anses. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles [Internet]. Maisons-Alfort: Anses; 2016. Available from: https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf
12. Afssa. Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2). 2009.
13. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 27]; Available from: who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death
14. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. International Journal of Cancer. 2021;149(4):778–89.
15. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209–49.
16. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years

Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2019 Dec 1;5(12):1749–68.
17. INCa. Panorama des cancers en France - Edition 2021 [Internet]. Edition 2021. Institut national du cancer (INCa); 2021 [cited 2021 Jun 28]. 17 p. (Les Données / Epidémiologie). Available from: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2021
18. Pitot HC. The molecular biology of carcinogenesis. Cancer. 1993 Aug 1;72(3 Suppl):962–70.
19. Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst. 2011 Dec 21;103(24):1827–39.
20. Shield KD, Freisling H, Boutron-Ruault MC, Touvier M, Marant Micallef C, Jenab M, et al. New cancer cases attributable to diet among adults aged 30-84 years in France in 2015. Br J Nutr. 2018;120(10):1171–80.
21. Chazelas E, Srour B, Desmetz E, Kesse-Guyot E, Julia C, Deschamps V, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. BMJ. 2019 Jul 10;366:l2408.
22. Schernhammer ES, Hu FB, Giovannucci E, Michaud DS, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Sugar-sweetened soft drink consumption and risk of pancreatic cancer in two prospective cohorts. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Sep;14(9):2098–105.
23. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. Am J Clin Nutr. 2006 Nov;84(5):1171–6.
24. Fung TT, Hu FB, Wu K, Chiuve SE, Fuchs CS, Giovannucci E. The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer123. Am J Clin Nutr. 2010 Dec;92(6):1429–35.
25. Mueller NT, Odegaard A, Anderson K, Yuan JM, Gross M, Koh WP, et al. Soft drink and juice consumption and risk of pancreatic cancer: the Singapore Chinese Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Feb;19(2):447–55.
26. 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.
27. Drake I, Sonestedt E, Gullberg B, Ahlgren G, Bjartell A, Wallström P, et al. Dietary intakes of carbohydrates in relation to prostate cancer risk: a prospective study in the Malmö Diet and Cancer cohort. Am J Clin Nutr. 2012 Dec;96(6):1409–18.
28. 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.
29. Inoue-Choi M, Robien K, Mariani A, Cerhan JR, Anderson KE. Sugar-sweetened beverage intake and the risk of type I and type II endometrial cancer among postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 Dec;22(12):2384–94.
30. Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, et al. Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. Eur J Nutr. 2016 Feb;55(1):7–20.

31. 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(10).
32. Miles FL, Neuhouser ML, Zhang ZF. Concentrated sugars and incidence of prostate cancer in a prospective cohort. British Journal of Nutrition. 2018 Sep 28;120(6):703–10.
33. Makarem N, Bandera EV, Lin Y, Jacques PF, 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;11(6):347–58.
34. Nomura SJO, Dash C, Rosenberg L, Yu J, Palmer JR, Adams-Campbell LL. Adherence to diet, physical activity and body weight recommendations and breast cancer incidence in the Black Women's Health Study. Int J Cancer. 2016 Dec 15;139(12):2738–52.
35. 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.
36. Romanos-Nanclares A, Toledo E, Gardeazabal I, Jiménez-Moleón JJ, Martínez-González MA, Gea A. Sugar-sweetened beverage consumption and incidence of breast cancer: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. Eur J Nutr. 2018 Oct 3;
37. Hur J, Otegbeye E, Joh HK, Nimptsch K, Ng K, Ogino S, et al. Sugar-sweetened beverage intake in adulthood and adolescence and risk of early-onset colorectal cancer among women. Gut [Internet]. 2021 Mar 30 [cited 2021 May 7]; Available from: https://gut.bmj.com/content/early/2021/03/30/gutjnl-2020-323450
38. Leung CY, Abe SK, Sawada N, Ishihara J, Takachi R, Yamaji T, et al. Sugary Drink Consumption and Subsequent Colorectal Cancer Risk: The Japan Public Health Center-Based Prospective Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021 Apr;30(4):782–8.
39. Leung CY, Abe SK, Sawada N, Ishihara J, Takachi R, Yamaji T, et al. Sugary drink consumption and risk of kidney and bladder cancer in Japanese adults. Sci Rep. 2021 Nov 4;11(1):21701.
40. Laguna JC, Alegret M, Cofán M, Sánchez-Tainta A, Díaz-López A, Martínez-González MA, et al. Simple sugar intake and cancer incidence, cancer mortality and all-cause mortality: A cohort study from the PREDIMED trial. Clin Nutr. 2021 Oct;40(10):5269–77.
41. Romanos-Nanclares A, Collins LC, Hu FB, Willett WC, Rosner BA, Toledo E, et al. Sugar-Sweetened Beverages, Artificially Sweetened Beverages, and Breast Cancer Risk: Results From 2 Prospective US Cohorts. The Journal of Nutrition [Internet]. 2021 Jun 10 [cited 2021 Jun 25];(nxab172). Available from: https://doi.org/10.1093/jn/nxab172
42. Wang YC, Lin CH, Huang SP, Chen M, Lee TS. Risk Factors for Female Breast Cancer: A Population Cohort Study. Cancers (Basel). 2022 Feb 3;14(3):788.
43. Nöthlings U, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Dietary glycemic load, added sugars, and carbohydrates as risk factors for pancreatic cancer: the Multiethnic Cohort Study. Am J Clin Nutr. 2007 Nov;86(5):1495–501.
44. Bao Y, Stolzenberg-Solomon R, Jiao L, Silverman DT, Subar AF, Park Y, et al. Added sugar and sugar-sweetened foods and beverages and the risk of pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Am J Clin Nutr. 2008 Aug;88(2):431–40.
45. Holick CN, Smith SG, Giovannucci E, Michaud DS. Coffee, tea, caffeine intake, and risk of adult glioma in three prospective cohort studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Jan;19(1):39–47.

46. Zhang X, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Flood A, et al. Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies. J Natl Cancer Inst. 2010 Jun 2;102(11):771–83.
47. 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 Sep;20(9):1831–7.
48. 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.
49. 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.
50. Pacheco LS, Anderson CAM, Lacey JV, Giovannucci EL, Lemus H, Araneta MRG, et al. Sugar-sweetened beverages and colorectal cancer risk in the California Teachers Study. PLoS One. 2019 Oct 9;14(10):e0223638.
51. 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 [Internet]. [cited 2019 Dec 3];n/a(n/a). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.32772
52. Heath AK, Clasen JL, Jayanth NP, Jenab M, Tjønneland A, Petersen KEN, et al. Soft Drink and Juice Consumption and Renal Cell Carcinoma Incidence and Mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021 Jun;30(6):1270–4.
53. Makarem N, Bandera EV, Nicholson JM, Parekh N. Consumption of Sugars, Sugary Foods, and Sugary Beverages in Relation to Cancer Risk: A Systematic Review of Longitudinal Studies. Annu Rev Nutr. 2018 21;38:17–39.
54. de Lorgeril M, Salen P, Rabaeus M. Sugary drinks and cancer risk. Transl Cancer Res. 2020 May;9(5):3172–6.
55. Malik VS, Hu FB. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. Nat Rev Endocrinol. 2022 Jan 21;1–14.
56. Boyle P, Koechlin A, Autier P. Sweetened carbonated beverage consumption and cancer risk: meta-analysis and review. European Journal of Cancer Prevention. 2014 Sep;23(5):481.
57. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Lampousi AM, Knüppel S, Iqbal K, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 2017 Jun 1;105(6):1462–73.
58. Milajerdi A, Larijani B, Esmaillzadeh A. Sweetened Beverages Consumption and Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. Nutr Cancer. 2019;71(3):375–84.
59. 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.
60. Li Y, Guo L, He K, Huang C, Tang S. Consumption of sugar-sweetened beverages and fruit juice and human cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. J Cancer. 2021;12(10):3077–88.
61. Wang Y, Zhao R, Wang B, Zhao C, Zhu B, Tian X. The Dose-Response Associations of Sugar-Sweetened Beverage Intake with the Risk of Stroke, Depression, Cancer, and Cause-Specific Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. Nutrients. 2022 Jan;14(4):777.

62. Maino Vieytes CA, Taha HM, Burton-Obanla AA, Douglas KG, Arthur AE. Carbohydrate Nutrition and the Risk of Cancer. Curr Nutr Rep. 2019;8(3):230–9.
63. 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 Feb 18;10(2):e0118138.
64. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 4-METHYLIMIDAZOLE [Internet]. Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-Water. International Agency for Research on Cancer; 2013 [cited 2022 Feb 15]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK373183/
65. 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 Oct;40(20):3928–37.
66. 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.
67. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. Arch Toxicol. 2017 Feb;91(2):549–99.
68. Heinen MM, Verhage BA, Lumey L, Brants HA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Glycemic load, glycemic index, and pancreatic cancer risk in the Netherlands Cohort Study. Am J Clin Nutr. 2008 Apr;87(4):970–7.
69. Cust AE, Slimani N, Kaaks R, van Bakel M, Biessy C, Ferrari P, et al. Dietary carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and endometrial cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. Am J Epidemiol. 2007 Oct 15;166(8):912–23.
70. Tasevska N, Jiao L, Cross AJ, Kipnis V, Subar AF, Hollenbeck A, et al. Sugars in diet and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. Int J Cancer. 2012 Jan 1;130(1):159–69.
71. Fedirko V, Lukanova A, Bamia C, Trichopolou A, Trepo E, Nöthlings U, 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 Feb;24(2):543–53.
72. Ramne S, Alves Dias J, González-Padilla E, Olsson K, Lindahl B, Engström G, et al. Association between added sugar intake and mortality is nonlinear and dependent on sugar source in 2 Swedish population–based prospective cohorts. Am J Clin Nutr. 2019 Feb 1;109(2):411–23.
73. Coleman HG, Kitahara CM, Murray LJ, Dodd KW, Black A, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Dietary carbohydrate intake, glycemic index, and glycemic load and endometrial cancer risk: a prospective cohort study. Am J Epidemiol. 2014 Jan 1;179(1):75–84.
74. Terry PD, Jain M, Miller AB, Howe GR, Rohan TE. Glycemic load, carbohydrate intake, and risk of colorectal cancer in women: a prospective cohort study. J Natl Cancer Inst. 2003 Jun 18;95(12):914–6.
75. Giles GG, Simpson JA, English DR, Hodge AM, Gertig DM, Macinnis RJ, et al. Dietary carbohydrate, fibre, glycaemic index, glycaemic load and the risk of postmenopausal breast cancer. Int J Cancer. 2006 Apr 1;118(7):1843–7.
76. Silvera SAN, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Dietary carbohydrates and breast cancer risk: a prospective study of the roles of overall glycemic index and glycemic load. Int J Cancer. 2005 Apr 20;114(4):653–8.
77. Silvera SAN, Rohan TE, Jain M, Terry PD, Howe GR, Miller AB. Glycaemic index, glycaemic load and risk of endometrial cancer: a prospective cohort study. Public Health Nutr. 2005 Oct;8(7):912–9.

78. Silvera SAN, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Glycaemic index, glycaemic load and ovarian cancer risk: a prospective cohort study. Public Health Nutr. 2007 Oct;10(10):1076–81.
79. Silvera SAN, Rohan TE, Jain M, Terry PD, Howe GR, Miller AB. Glycemic index, glycemic load, and pancreatic cancer risk (Canada). Cancer Causes Control. 2005 May;16(4):431–6.
80. Kabat GC, Shikany JM, Beresford SAA, Caan B, Neuhouser ML, Tinker LF, et al. Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load in relation to colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative. Cancer Causes Control. 2008 Dec;19(10):1291–8.
81. Jiao L, Flood A, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon R. Glycemic index, carbohydrates, glycemic load, and the risk of pancreatic cancer in a prospective cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Apr;18(4):1144–51.
82. Shikany JM, Redden DT, Neuhouser ML, Chlebowski RT, Rohan TE, Simon MS, et al. Dietary glycemic load, glycemic index, and carbohydrate and risk of breast cancer in the Women's Health Initiative. Nutr Cancer. 2011;63(6):899–907.
83. Miles FL, Neuhouser ML, Zhang ZF. Concentrated sugars and incidence of prostate cancer in a prospective cohort. British Journal of Nutrition. 2018 Sep 28;120(6):703–10.
84. Nielsen TG, Olsen A, Christensen J, Overvad K, Tjønneland A. Dietary carbohydrate intake is not associated with the breast cancer incidence rate ratio in postmenopausal Danish women. J Nutr. 2005 Jan;135(1):124–8.
85. Simon MS, Shikany JM, Neuhouser ML, Rohan T, Nirmal K, Cui Y, et al. Glycemic index, glycemic load, and the risk of pancreatic cancer among postmenopausal women in the women's health initiative observational study and clinical trial. Cancer Causes Control. 2010 Dec;21(12):2129–36.
86. Meinhold CL, Dodd KW, Jiao L, Flood A, Shikany JM, Genkinger JM, et al. Available carbohydrates, glycemic load, and pancreatic cancer: is there a link? Am J Epidemiol. 2010 Jun 1;171(11):1174–82.
87. Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Jan;14(1):138–47.
88. Higginbotham S, Zhang ZF, Lee IM, Cook NR, Giovannucci E, Buring JE, et al. Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in the Women's Health Study. J Natl Cancer Inst. 2004 Feb 4;96(3):229–33.
89. Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. Cancer Res. 1998 Feb 1;58(3):442–7.
90. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. J Natl Cancer Inst. 2002 Sep 4;94(17):1293–300.
91. Fairfield KM, Hunter DJ, Colditz GA, Fuchs CS, Cramer DW, Speizer FE, et al. A prospective study of dietary lactose and ovarian cancer. Int J Cancer. 2004 Jun 10;110(2):271–7.
92. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2009 Sep 15;120(11):1011–20.
93. Zamora-Ros R, Béraud V, Franceschi S, Cayssials V, Tsilidis KK, Boutron-Ruault MC, 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.
94. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i–xii, 1–253.
95. Vartanian LR, Schwartz MB, Brownell KD. Effects of Soft Drink Consumption on Nutrition and Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Public Health. 2007 Apr;97(4):667–75.
96. Olszewski PK, Wood EL, Klockars A, Levine AS. Excessive Consumption of Sugar: an Insatiable Drive for Reward. Curr Nutr Rep. 2019 Jun;8(2):120–8.
97. WCRF/AICR. Continuous Update Project Expert Report 2018. Body fatness and weight gain and the risk of cancer. 2018;142.
98. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. Arch Med Sci. 2017 Jun;13(4):851–63.
99. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002 Dec 19;420(0028-0836 (Print)):860–7.
100. Michels N, van Aart C, Morisse J, Mullee A, Huybrechts I. Chronic inflammation towards cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2020 Nov 13;103177.
101. Arnold M, Leitzmann M, Freisling H, Bray F, Romieu I, Renehan A, et al. Obesity and cancer: An update of the global impact. Cancer Epidemiol. 2016 Apr;41:8–15.
102. 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.
103. 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.
104. Ma J, McKeown NM, Hwang SJ, 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.
105. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, Reynolds JV. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. Proc Nutr Soc. 2012 Feb;71(1):181–9.
106. Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Autier P, Boyle P. Relation between Breast Cancer and High Glycemic Index or Glycemic Load: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2016 Jan 2;56(1):152–9.
107. Buyken AE, Goletzke J, Joslowski G, Felbick A, Cheng G, Herder C, et al. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. Am J Clin Nutr. 2014 Apr;99(4):813–33.
108. Turner DP. Advanced glycation end-products: a biological consequence of lifestyle contributing to cancer disparity. Cancer Res. 2015 May 15;75(10):1925–9.
109. 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):492–8.
110. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. Am J Clin Nutr. 1981 Mar 1;34(3):362–6.
111. 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.
112. Brand-Miller J, Buyken AE. The Relationship between Glycemic Index and Health. Nutrients [Internet]. 2020 Feb 19 [cited 2020 Apr 16];12(2). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071350/
113. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. The Lancet. 2019 Feb;393(10170):434–45.
114. Livesey G, Taylor R, Livesey HF, Buyken AE, Jenkins DJA, Augustin LSA, et al. Dietary Glycemic Index and Load and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Updated Meta-Analyses of Prospective Cohort Studies. Nutrients. 2019 Jun;11(6):1280.
115. 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.
116. Sieri S, Agnoli C, Grioni S, Weiderpass E, Mattiello A, Sluijs I, et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of coronary heart disease: a pan-European cohort study. Am J Clin Nutr. 2020 Sep 1;112(3):631–43.
117. Shahdadian F, Saneei P, Milajerdi A, Esmaillzadeh A. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of mortality from all causes and cardiovascular diseases: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Clin Nutr. 2019 Oct 1;110(4):921–37.
118. Lajous M, Boutron-Ruault MC, 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):1384–91.
119. George SM, Mayne ST, Leitzmann MF, Park Y, Schatzkin A, Flood A, et al. Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, and Risk of Cancer: A Prospective Cohort Study. Am J Epidemiol. 2009 Feb 15;169(4):462–72.
120. Sieri S, Agnoli C, Pala V, Grioni S, Brighenti F, Pellegrini N, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and cancer risk: results from the EPIC-Italy study. Sci Rep. 2017 Aug 29;7(1):1–8.
121. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Colditz GA, Willett WC. Premenopausal dietary carbohydrate, glycemic index, glycemic load, and fiber in relation to risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 Nov;12(11 Pt 1):1153–8.
122. Jonas CR, McCullough ML, Teras LR, Walker-Thurmond KA, Thun MJ, Calle EE. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of incident breast cancer in postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 Jun;12(6):573–7.
123. Holmes MD, Liu S, Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC. Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk. Am J Epidemiol. 2004 Apr 15;159(8):732–9.
124. Sieri S, Pala V, Brighenti F, Pellegrini N, Muti P, Micheli A, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and the risk of breast cancer in an Italian prospective cohort study. Am J Clin Nutr. 2007 Oct 1;86(4):1160–6.
125. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Glycemic load, glycemic index and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women. Int J Cancer. 2009 Jul 1;125(1):153–7.
126. Wen W, Shu XO, Li H, Yang G, Ji BT, Cai H, et al. Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk in Chinese women. Am J Clin Nutr. 2009 Jan;89(1):283–9.
127. Romieu I, Ferrari P, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Olsen A, et al. Dietary glycemic index and glycemic load and breast cancer risk in the European Prospective Investigation

into Cancer and Nutrition (EPIC). The American Journal of Clinical Nutrition. 2012 Aug 1;96(2):345–55.
128. Sieri S, Pala V, Brighenti F, Agnoli C, Grioni S, Berrino F, et al. High glycemic diet and breast cancer occurrence in the Italian EPIC cohort. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013 Jul;23(7):628–34.
129. Castro-Quezada I, Sánchez-Villegas A, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Estruch R, et al. Glycemic index, glycemic load and invasive breast cancer incidence in postmenopausal women: The PREDIMED study. European Journal of Cancer Prevention. 2016;25(6):524–32.
130. Nimptsch K, Kenfield S, Jensen MK, Stampfer MJ, Franz M, Sampson L, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, insulin index, fiber and whole-grain intake in relation to risk of prostate cancer. Cancer Causes Control. 2011 Jan;22(1):51–61.
131. Johnson KJ, Anderson KE, Harnack L, Hong CP, Folsom AR. No association between dietary glycemic index or load and pancreatic cancer incidence in postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Jun;14(6):1574–5.
132. Patel AV, McCullough ML, Pavluck AL, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE. Glycemic load, glycemic index, and carbohydrate intake in relation to pancreatic cancer risk in a large US cohort. Cancer Causes Control. 2007 Apr;18(3):287–94.
133. Folsom AR, Demissie Z, Harnack L, Iowa Women's Health Study. Glycemic index, glycemic load, and incidence of endometrial cancer: the Iowa women's health study. Nutr Cancer. 2003;46(2):119–24.
134. Larsson SC, Friberg E, Wolk A. Carbohydrate intake, glycemic index and glycemic load in relation to risk of endometrial cancer: A prospective study of Swedish women. Int J Cancer. 2007 Mar 1;120(5):1103–7.
135. Hartman TJ, McCullough ML, Hodge JM, Gaudet MM, Wang Y, Gapstur SM. Dietary Energy Density, Glycemic Load, Glycemic Index, and Risk for Endometrial Cancer in the CPS-II Nutrition Cohort. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2018 Jan 7;27(1):113–5.
136. Watanabe Y, Katagiri R, Goto A, Shimazu T, Yamaji T, Sawada N, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and endometrial cancer risk: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. Cancer Sci. 2021 Sep;112(9):3682–90.
137. Weijenberg MP, Mullie PFF, Brants HAM, Heinen MM, Goldbohm RA, Brandt PA van den. Dietary glycemic load, glycemic index and colorectal cancer risk: Results from the Netherlands Cohort Study. International Journal of Cancer. 2008;122(3):620–9.
138. Sieri S, Krogh V, Agnoli C, Ricceri F, Palli D, Masala G, et al. Dietary glycemic index and glycemic load and risk of colorectal cancer: results from the EPIC-Italy study. Int J Cancer. 2015 Jun 15;136(12):2923–31.
139. McCarl M, Harnack L, Limburg PJ, Anderson KE, Folsom AR. Incidence of colorectal cancer in relation to glycemic index and load in a cohort of women. Cancer EpidemiolBiomarkers Prev. 2006 May;15(1055-9965 (Print)):892–6.
140. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load in relation to risk of colorectal cancer in women. Am J Epidemiol. 2007 Feb 1;165(3):256–61.
141. Strayer L, Jacobs DR, Schairer C, Schatzkin A, Flood A. Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load and the risk of colorectal cancer in the BCDDP cohort. Cancer Causes Control. 2007 Oct;18(8):853–63.
142. Howarth NC, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. The association of glycemic load and carbohydrate intake with colorectal cancer risk in the Multiethnic Cohort Study. Am J Clin Nutr. 2008 Oct;88(4):1074–82.

143. Li HL, Yang G, Shu XO, Xiang YB, Chow WH, Ji BT, et al. Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in Chinese women. The American Journal of Clinical Nutrition. 2011 Jan 1;93(1):101–7.
144. Abe SK, Inoue M, Sawada N, Ishihara J, Iwasaki M, Yamaji T, et al. Glycemic index and glycemic load and risk of colorectal cancer: a population-based cohort study (JPHC Study). Cancer Causes Control. 2016 Apr;27(4):583–93.
145. Vogtmann E, Li HL, Shu XO, Chow WH, Ji BT, Cai H, et al. Dietary glycemic load, glycemic index, and carbohydrates on the risk of primary liver cancer among Chinese women and men. Ann Oncol. 2013 Jan;24(1):238–44.
146. Xu X, Shivappa N. Dietary glycemic index, glycemic load and risk of bladder cancer: a prospective study. Eur J Nutr. 2021 Mar;60(2):1041–8.
147. Sun JW, Zheng W, Li HL, Gao J, Yang G, Gao YT, et al. Dietary Glycemic Load, Glycemic Index, and Carbohydrate Intake on the Risk of Lung Cancer among Men and Women in Shanghai. Nutr Cancer. 2018 Apr 18;70(4):671–7.
148. Shu X, Yu D, Shu XO, Munro HM, Zheng W, Blot WJ. Investigating the associations of glycemic load and glycemic index with lung cancer risk in the Southern Community Cohort Study. Cancer Causes Control. 2020 Dec;31(12):1069–77.
149. Chang CP, La Vecchia C, Serraino D, Olshan AF, Zevallos JP, Morgenstern H, et al. Dietary glycaemic index, glycaemic load and head and neck cancer risk: a pooled analysis in an international consortium. Br J Cancer. 2020 Mar;122(6):745–8.
150. Dong JY, Qin LQ. 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.
151. 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.
152. Turati F, Galeone C, Augustin LSA, La Vecchia C. Glycemic Index, Glycemic Load and Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis. Nutrients [Internet]. 2019 Oct 2 [cited 2020 Apr 16];11(10). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835610/
153. Zhu H, Mo Q, Shen H, Wang S, Liu B, Xu X. Carbohydrates, Glycemic Index, and Glycemic Load in Relation to Bladder Cancer Risk. Front Oncol [Internet]. 2020 Sep 23 [cited 2020 Dec 7];10. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7538710/
154. Yeung SLA, Schooling CM. Impact of glycemic traits, type 2 diabetes and metformin use on breast and prostate cancer risk: a Mendelian randomization study. BMJ Open Diabetes Research and Care. 2019 Dec 1;7(1):e000872.
155. Sadeghi A, Sadeghian M, Nasiri M, Rahmani J, Khodadost M, Pirouzi A, et al. Carbohydrate quantity and quality affect the risk of endometrial cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis. Clin Nutr. 2019 Aug 19;
156. 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.
157. Cai X, Li X, Tang M, Liang C, Xu Y, Zhang M, et al. Dietary carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and digestive system cancers: an updated dose-response meta-analysis. British Journal of Nutrition. 2019 Mar 6;1–39.
158. Sadeghi A, Sadeghi O, Khodadost M, Pirouzi A, Hosseini B, Saedisomeolia A. Dietary Glycemic Index and Glycemic Load and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. Nutr Cancer. 2020;72(1):5–14.

159. Biddinger SB, Ludwig DS. The insulin-like growth factor axis: a potential link between glycemic index and cancer. Am J Clin Nutr. 2005 Aug 1;82(2):277–8.
160. Murphy N, Knuppel A, Papadimitriou N, Martin RM, Tsilidis KK, Smith-Byrne K, et al. Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-binding protein-3, and breast cancer risk: observational and Mendelian randomization analyses with ∼430 000 women. Annals of Oncology. 2020 May 1;31(5):641–9.
161. Murphy N, Carreras-Torres R, Song M, Chan AT, Martin RM, Papadimitriou N, et al. Circulating Levels of Insulin-like Growth Factor 1 and Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 Associate With Risk of Colorectal Cancer Based on Serologic and Mendelian Randomization Analyses. Gastroenterology. 2020 Apr 1;158(5):1300-1312.e20.
162. Bonilla C, Lewis SJ, Rowlands MA, Gaunt TR, Smith GD, Gunnell D, et al. Assessing the role of insulin-like growth factors and binding proteins in prostate cancer using Mendelian randomization: Genetic variants as instruments for circulating levels. International Journal of Cancer. 2016;139(7):1520–33.
163. Zahedi H, Djalalinia S, Asayesh H, Mansourian M, Esmaeili Abdar Z, Mahdavi Gorabi A, et al. A Higher Dietary Inflammatory Index Score is Associated with a Higher Risk of Incidence and Mortality of Cancer: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Prev Med. 2020;11:15.
164. Graffouillere L, Deschasaux M, Mariotti F, Neufcourt L, Shivappa N, Hebert JR, et al. The Dietary Inflammatory Index Is Associated with Prostate Cancer Risk in French Middle-Aged Adults in a Prospective Study. JNutr. 2016 Mar 9;(1541-6100 (Electronic)).
165. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. Public Health Nutr. 2014 Aug;17(1368-9800 (Linking)):1689–96.
166. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought – western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2005;21(12):1399–409.
167. Gibson PR, Halmos EP, Muir JG. Review article: FODMAPS, prebiotics and gut health-the FODMAP hypothesis revisited. Aliment Pharmacol Ther. 2020;52(2):233–46.
168. Barrett JS, Gearry RB, Muir JG, Irving PM, Rose R, Rosella O, et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2010;31(8):874–82.
169. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, et al. Differential Effects of FODMAPs (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-Saccharides and Polyols) on Small and Large Intestinal Contents in Healthy Subjects Shown by MRI. Am J Gastroenterol. 2014 Jan;109(1):110–9.
170. Weber AT, Shah ND, Sauk J, Limketkai BN. Popular Diet Trends for Inflammatory Bowel Diseases: Claims and Evidence. Curr Treat Options Gastro. 2019 Dec 1;17(4):564–76.
171. Liljebo T, Störsrud S, Andreasson A. Presence of Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides, and Polyols (FODMAPs) in commonly eaten foods: extension of a database to indicate dietary FODMAP content and calculation of intake in the general population from food diary data. BMC Nutr [Internet]. 2020 Sep 18 [cited 2020 Nov 20];6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499970/
172. Goran MI, Ulijaszek SJ, Ventura EE. High fructose corn syrup and diabetes prevalence: A global perspective. Global Public Health. 2013 Jan 1;8(1):55–64.

173. Cheng W, Lu J, Li B, Lin W, Zhang Z, Wei X, et al. Effect of Functional Oligosaccharides and Ordinary Dietary Fiber on Intestinal Microbiota Diversity. Front Microbiol. 2017;8:1750.
174. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. J Nutr. 2012 Aug;142(8):1510–8.
175. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. BMJ. 2018 Jun 13;361:k2179.
176. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, Stagg AJ, McCarthy NE, Galleron N, et al. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. Gastroenterology. 2020 Jan;158(1):176-188.e7.
177. Schneider E, Sabaté JM, Bouchoucha M, Hercberg S, Touvier M, Benamouzig R, et al. Fermentable Oligo-, Di-, and Mono-Saccharides and Polyols (FODMAPs) Consumption and Irritable Bowel Syndrome in the French NutriNet-Santé Cohort. Nutrients. 2021 Dec 17;13(12):4513.
178. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, Louis P, Fava F, Franciosi E, et al. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome and A Probiotic Restores Bifidobacterium Species: A Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. 2017 Oct 1;153(4):936–47.
179. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The Low FODMAP Diet: Many Question Marks for a Catchy Acronym. Nutrients [Internet]. 2017 Mar 16 [cited 2020 Nov 19];9(3). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372955/
180. Nørgaard M, Farkas DK, Pedersen L, Erichsen R, de la Cour ZD, Gregersen H, et al. Irritable bowel syndrome and risk of colorectal cancer: a Danish nationwide cohort study. Br J Cancer. 2011 Mar 29;104(7):1202–6.
181. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TIA. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. Am J Gastroenterol. 2005 Dec;100(12):2724–9.
182. Chang HC, Yen AMF, Fann JCY, Chiu SYH, Liao CS, Chen HH, et al. Irritable bowel syndrome and the incidence of colorectal neoplasia: a prospective cohort study with community-based screened population in Taiwan. Br J Cancer. 2015 Jan 6;112(1):171–6.
183. Hsiao CW, Huang WY, Ke TW, Muo CH, Chen WTL, Sung FC, et al. Association between irritable bowel syndrome and colorectal cancer: a nationwide population-based study. Eur J Intern Med. 2014 Jan;25(1):82–6.
184. Kehm RD, McDonald JA, Fenton SE, Kavanaugh-Lynch M, Leung KA, McKenzie KE, et al. Inflammatory Biomarkers and Breast Cancer Risk: A Systematic Review of the Evidence and Future Potential for Intervention Research. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2020 Aug [cited 2020 Dec 7];17(15). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7432395/
185. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G, Cappello F, Morreale GC, Amvrosiadis G, et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? World Journal of Gastroenterology. 2016 Feb 21;22(7):2242–55.
186. Nebbia M, Yassin NA, Spinelli A. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. Clin Colon Rectal Surg. 2020 Sep;33(05):305–17.
187. Brandsma Eelke, Kloosterhuis Niels J., Koster Mirjam, Dekker Daphne C., Gijbels Marion J.J., van der Velden Saskia, et al. A Proinflammatory Gut Microbiota Increases Systemic Inflammation and Accelerates Atherosclerosis. Circulation Research. 2019 Jan 4;124(1):94–100.

188. de Jong PR, González-Navajas JM, Jansen NJG. The digestive tract as the origin of systemic inflammation. Critical Care. 2016 Oct 18;20(1):279.
189. Market Data Forecast. Global Artificial Sweetener Market By Type (Aspartame, Acesulfame-k, Monosodium Glutamate, Saccharin, And Sodium Benzoate), By Application (bakery Items, Dairy Products, Confectionery, Beverages, And Other), By Distribution Channel (supermarkets & Hypermarkets, Departmental Stores, Convenience Stores, And Others) And by Regional Analysis (North America, Europe, Asia Pacific, Latin America, and Middle East & Africa) - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, and Forecast (2022 – 2027) [Internet]. Market Data Forecast. 2022 [cited 2022 Mar 4]. Available from: http://www.marketdataforecast.com/
190. Open Food Facts [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: https://world.openfoodfacts.org/discover
191. 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
192. 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
193. Chazelas E, Debras C, Srour B, Fezeu LK, Julia C, Hercberg S, et al. Sugary Drinks, Artificially-Sweetened Beverages, and Cardiovascular Disease in the NutriNet-Santé Cohort. Journal of the American College of Cardiology. 2020 Nov;76(18):2175–7.
194. Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. Nutr J. 2017 Sep 8;16(1):55.
195. Rios-Leyvraz M, Montez J. Health effects of the use of non-sugar sweeteners: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 Dec [cited 2022 Apr 27] p. 210. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240046429
196. 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/
197. 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.
198. 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(28):E929–39.
199. Qin P, Li Q, Zhao Y, Chen Q, Sun X, Liu Y, et al. Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Epidemiol. 2020 Jul;35(7):655–71.
200. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies123. Am J Clin Nutr. 2014 Sep;100(3):765–77.
201. Davidson TL, Martin AA, Clark K, Swithers SE. Intake of High-intensity Sweeteners alters the Ability of Sweet Taste to Signal Caloric Consequences: Implications for the

Learned Control of Energy and Body Weight Regulation. Q J Exp Psychol (Hove). 2011 Jul;64(7):1430–41.
202. Feijó F de M, Ballard CR, Foletto KC, Batista BAM, Neves AM, Ribeiro MFM, et al. Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. Appetite. 2013 Jan;60(1):203–7.
203. WHO. Fact sheet - Obesity and overweight [Internet]. 2019. Available from: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
204. Fitch C, Keim KS, Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. J Acad Nutr Diet. 2012 May;112(5):739–58.
205. Bright OJM, Wang DD, Shams-White M, Bleich SN, Foreyt J, Franz M, et al. Research Priorities for Studies Linking Intake of Low-Calorie Sweeteners and Potentially Related Health Outcomes. Curr Dev Nutr [Internet]. 2017 Jun 8 [cited 2021 Feb 11];1(7). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998360/
206. Sylvetsky AC, Rother KI. Non-nutritive Sweeteners in Weight Management and Chronic Disease: a review. Obesity (Silver Spring). 2018 Apr;26(4):635–40.
207. Bruyère O, Ahmed SH, Atlan C, Belegaud J, Bortolotti M, Canivenc-Lavier MC, et al. Review of the nutritional benefits and risks related to intense sweeteners. Arch Public Health. 2015 Dec;73(1):41.
208. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms123. Am J Clin Nutr. 2009 Jan;89(1):1–14.
209. Mosdøl A, Vist GE, Svendsen C, Dirven H, Lillegaard ITL, Mathisen GH, et al. Hypotheses and evidence related to intense sweeteners and effects on appetite and body weight changes: A scoping review of reviews. PLoS One [Internet]. 2018 Jul 18 [cited 2021 Feb 11];13(7). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6051566/
210. 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.
211. Andrade L, Lee KM, Sylvetsky AC, Kirkpatrick SI. Low-calorie sweeteners and human health: a rapid review of systematic reviews. Nutrition Reviews. 2021 Oct 1;79(10):1145–64.
212. Stellman SD, Garfinkel L. Artificial sweetener use and one-year weight change among women. Prev Med. 1986 Mar;15(2):195–202.
213. Stellman SD, Garfinkel L. Patterns of artificial sweetener use and weight change in an American Cancer Society prospective study. Appetite. 1988;11 Suppl 1:85–91.
214. Chia CW, Shardell M, Tanaka T, Liu DD, Gravenstein KS, Simonsick EM, et al. Chronic Low-Calorie Sweetener Use and Risk of Abdominal Obesity among Older Adults: A Cohort Study. PLoS One [Internet]. 2016 Nov 23 [cited 2021 Feb 11];11(11). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5120853/
215. Fowler SPG, Williams K, Hazuda HP. Diet soda intake is associated with long-term increases in waist circumference in a biethnic cohort of older adults: the San Antonio Longitudinal Study of Aging. J Am Geriatr Soc. 2015 Apr;63(4):708–15.
216. Santos NC, de Araujo LM, De Luca Canto G, Guerra ENS, Coelho MS, Borin M de F. Metabolic effects of aspartame in adulthood: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Crit Rev Food Sci Nutr. 2018;58(12):2068–81.
217. Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Carson JA, Després JP, Hu FB, et al. Low-Calorie Sweetened Beverages and Cardiometabolic Health: A Science Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2018 Aug 28;138(9):e126–40.

218. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. Diabetes Care. 2014 Jan;37 Suppl 1:S120-143.
219. Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Nutrition Therapy. Canadian Journal of Diabetes. 2018 Apr 1;42:S64–79.
220. Nichol AD, Holle MJ, An R. Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr. 2018 Jun;72(6):796–804.
221. 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.
222. 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.
223. Ahmad SY, Azad MB, Friel J, MacKay D. Recent evidence for the effects of nonnutritive sweeteners on glycaemic control. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2019 Jul;22(4):278–83.
224. 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.
225. 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.
226. Maghiari AL, Coricovac D, Pinzaru IA, Macașoi 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.
227. 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.
228. 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.
229. Landrigan PJ, Straif K. Aspartame and cancer - new evidence for causation. Environ Health. 2021 Apr 12;20(1):42.
230. 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.
231. Marinovich M, Galli CL, Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Aspartame, low-calorie sweeteners and disease: regulatory safety and epidemiological issues. Food Chem Toxicol. 2013 Oct;60:109–15.
232. Liu L, Zhang P, Wang Y, Cui W, Li D. The relationship between the use of artificial sweeteners and cancer: A meta-analysis of case–control studies. Food Science & Nutrition. 2021;9(8):4589–97.
233. Tepler A, Hoffman G, Jindal S, Narula N, Shah SC. Intake of artificial sweeteners among adults is associated with reduced odds of gastrointestinal luminal cancers: a meta-analysis of cohort and case-control studies. Nutrition Research. 2021 Sep 1;93:87–98.
234. Haighton L, Roberts A, Walters B, Lynch B. Systematic review and evaluation of aspartame carcinogenicity bioassays using quality criteria. Regul Toxicol Pharmacol. 2019 Apr;103:332–44.

235. Shibui Y, Fujitani S, Iwata H, Lynch B, Roberts A. Histological analyses of the Ishii (1981) rat carcinogenicity study of aspartame and comparison with the Ramazzini Institute studies. Regul Toxicol Pharmacol. 2019 Mar;102:23–9.
236. Paolini M, Vivarelli F, Sapone A, Canistro D. Aspartame, a bittersweet pill. Carcinogenesis. 2017 Dec 7;38(12):1249–50.
237. 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.
238. 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.
239. 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.
240. 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.
241. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. Circ Res. 2017 Sep 1;121(6):677–94.
242. Peters JC, Beck J, Cardel M, Wyatt HR, Foster GD, Pan Z, et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial. Obesity (Silver Spring). 2016 Feb;24(2):297–304.
243. 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.
244. Basson AR, Rodriguez-Palacios A, Cominelli F. Artificial Sweeteners: History and New Concepts on Inflammation. Front Nutr. 2021;8:746247.
245. Risdon S, Meyer G, Marziou A, Riva C, Roustit M, Walther G. Artificial sweeteners impair endothelial vascular reactivity: Preliminary results in rodents. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020 May 7;30(5):843–6.
246. Jang W, Jeoung NH, Cho KH. Modified Apolipoprotein (apo) A-I by Artificial Sweetener Causes Severe Premature Cellular Senescence and Atherosclerosis with Impairment of Functional and Structural Properties of apoA-I in Lipid-Free and Lipid-Bound State. Mol Cells. 2011 May 31;31(5):461–70.
247. Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, Segal E, Elinav E. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. Gut Microbes. 2015;6(2):149–55.
248. Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gil A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. Adv Nutr. 2019 Jan;10(Suppl 1):S31–48.
249. Plaza-Diaz J, Pastor-Villaescusa B, Rueda-Robles A, Abadia-Molina F, Ruiz-Ojeda FJ. Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. Nutrients. 2020 Apr;12(4):1153.
250. Bernstein AM, de Koning L, Flint AJ, Rexrode KM, Willett WC. Soda consumption and the risk of stroke in men and women. The American Journal of Clinical Nutrition. 2012 May 1;95(5):1190–9.

251. Vyas A, Rubenstein L, Robinson J, Seguin RA, Vitolins MZ, Kazlauskaite R, et al. Diet drink consumption and the risk of cardiovascular events: a report from the Women's Health Initiative. J Gen Intern Med. 2015 Apr;30(4):462–8.
252. Gardener H, Rundek T, Markert M, Wright CB, Elkind MSV, Sacco RL. Diet soft drink consumption is associated with an increased risk of vascular events in the Northern Manhattan Study. J Gen Intern Med. 2012 Sep;27(9):1120–6.
253. Mossavar-Rahmani Y, Kamensky V, Manson JE, Silver B, Rapp SR, Haring B, et al. Artificially Sweetened Beverages and Stroke, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in the Women's Health Initiative. Stroke. 2019 Mar;50(3):555–62.
254. Malik Vasanti S., Li Yanping, Pan An, De Koning Lawrence, Schernhammer Eva, Willett Walter C., et al. Long-Term Consumption of Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Mortality in US Adults. Circulation. 2019 Apr 30;139(18):2113–25.
255. Pase Matthew P., Himali Jayandra J., Beiser Alexa S., Aparicio Hugo J., Satizabal Claudia L., Vasan Ramachandran S., et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and the Risks of Incident Stroke and Dementia. Stroke. 2017 May 1;48(5):1139–46.
256. de Koning L, Malik VS, Kellogg MD, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. Circulation. 2012 Apr 10;125(14):1735–41, S1.
257. Hinkle SN, Rawal S, Bjerregaard AA, Halldorsson TI, Li M, Ley SH, et al. A prospective study of artificially sweetened beverage intake and cardiometabolic health among women at high risk. Am J Clin Nutr. 2019 Jul 1;110(1):221–32.
258. Meng Y, Li S, Khan J, Dai Z, Li C, Hu X, et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages Consumption Linked to Type 2 Diabetes, Cardiovascular Diseases, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Nutrients. 2021 Jul 30;13(8):2636.
259. Yin J, Zhu Y, Malik V, Li X, Peng X, Zhang FF, et al. Intake of Sugar-Sweetened and Low-Calorie Sweetened Beverages and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. Advances in Nutrition. 2021 Feb 1;12(1):89–101.
260. Zhang YB, Jiang YW, Chen JX, Xia PF, 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]. 2021 [cited 2020 Sep 23]; Available from: https://academic.oup.com/advances/advance-article/doi/10.1093/advances/nmaa110/5909627
261. 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;70(10):791–805.
262. McGlynn ND, Khan TA, Wang L, Zhang R, Chiavaroli L, Au-Yeung F, et al. Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages With Body Weight and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open. 2022 Mar 14;5(3):e222092.
263. Wiebe N, Padwal R, Field C, Marks S, Jacobs R, Tonelli M. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. BMC Med. 2011 Nov 17;9:123.
264. Drewnowski A, Rehm CD. The use of low-calorie sweeteners is associated with self-reported prior intent to lose weight in a representative sample of US adults. Nutr Diabetes. 2016 Mar 7;6:e202.

265. Crichton G, Alkerwi A, Elias M. Diet Soft Drink Consumption is Associated with the Metabolic Syndrome: A Two Sample Comparison. Nutrients. 2015 May 13;7(5):3569–86.
266. Ferreira-Pêgo C, Babio N, Bes-Rastrollo M, Corella D, Estruch R, Ros E, et al. Frequent Consumption of Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and Natural and Bottled Fruit Juices Is Associated with an Increased Risk of Metabolic Syndrome in a Mediterranean Population at High Cardiovascular Disease Risk. J Nutr. 2016 Aug;146(8):1528–36.
267. Ebbeling CB, Feldman HA, Steltz SK, Quinn NL, Robinson LM, Ludwig DS. Effects of Sugar-Sweetened, Artificially Sweetened, and Unsweetened Beverages on Cardiometabolic Risk Factors, Body Composition, and Sweet Taste Preference: A Randomized Controlled Trial. Journal of the American Heart Association. 2020 Aug 4;9(15):e015668.
268. 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. Obes Rev. 2020 Jul;21(7):e13020.
269. Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. Physiol Behav. 2015 Dec 1;152(Pt B):450–5.
270. Schiano C, Grimaldi V, Scognamiglio M, Costa D, Soricelli A, Nicoletti GF, et al. Soft drinks and sweeteners intake: Possible contribution to the development of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Beneficial or detrimental action of alternative sweeteners? Food Research International. 2021 Apr 1;142:110220.
271. Cannon CP. Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors. Clin Cornerstone. 2007;8(3):11–28.
272. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. Circulation. 2007 Jul 31;116(5):480–8.
273. Cohen L, Curhan G, Forman J. Association of Sweetened Beverage Intake with Incident Hypertension. J Gen Intern Med. 2012 Sep;27(9):1127–34.
274. Winkelmayer WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. JAMA. 2005 Nov 9;294(18):2330–5.
275. Fagherazzi G, Gusto G, Affret A, Mancini FR, Dow C, Balkau B, et al. Chronic Consumption of Artificial Sweetener in Packets or Tablets and Type 2 Diabetes Risk: Evidence from the E3N-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. Ann Nutr Metab. 2017;70(1):51–8.
276. Fagherazzi G, Vilier A, Saes Sartorelli D, Lajous M, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidemiologique aupres des femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. Am J Clin Nutr. 2013 Mar;97(3):517–23.
277. Swithers SE, Laboy AF, Clark K, Cooper S, Davidson TL. Experience with the high-intensity sweetener saccharin impairs glucose homeostasis and GLP-1 release in rats. Behavioural Brain Research. 2012 Jul 15;233(1):1–14.
278. 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.

279. 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)).
280. 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.
281. 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.
282. 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 Apr;105(1475-2662 (Electronic)):1055–64.
283. 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.
284. 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.
285. WHO. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems. Geneva: World Health Organization; 2011.
286. Elliott P, Peakman TC, on behalf of UK Biobank. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. International Journal of Epidemiology. 2008 Apr 1;37(2):234–44.
287. Peakman TC, Elliott P. The UK Biobank sample handling and storage validation studies. International Journal of Epidemiology. 2008 Apr 1;37(suppl_1):i2–6.
288. 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.
289. Unité de recherche en épidémiologie nutritionnelle (Bobigny). Table de composition des aliments, Etude NutriNet-Santé. [Food composition table, NutriNet-Santé study] (in French). Paris: Les éditions INSERM/Economica; 2013. 294 p.
290. 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.
291. 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.
292. 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.
293. 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.
294. 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.

295. Schneider E, Sabate JM, Bouchoucha M, Debras C, Touvier M, Hercberg S, et al. FODMAP Consumption by Adults from the French Population-Based NutriNet-Santé Cohort. The Journal of Nutrition. 2021 Oct 1;151(10):3180–6.
296. van Bakel MME, Slimani N, Feskens EJM, Du H, Beulens JWJ, van der Schouw YT, et al. Methodological Challenges in the Application of the Glycemic Index in Epidemiological Studies Using Data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. The Journal of Nutrition. 2009 Mar 1;139(3):568–75.
297. Lin CS, Kimokoti RW, Brown LS, Kaye EA, Nunn ME, Millen BE. Methodology for adding glycemic index to the National Health and Nutrition Examination Survey nutrient database. J Acad Nutr Diet. 2012 Nov;112(11):1843–51.
298. GI Database [Internet]. [cited 2020 Aug 28]. Available from: http://www.glycemicindex.com/foodSearch.php
299. Anses. Ciqual - Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. Available from: https://ciqual.anses.fr/
300. U.S. Department of Agriculture - Agricultural Research Service. Food Composition Databases Show Foods List [Internet]. [cited 2021 Feb 8]. Available from: https://fdc.nal.usda.gov/
301. Food Standards Australia & New Zealand. Australian Food Composition Database - NUTTAB [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. Available from: https://www.foodstandards.gov.au/science/monitoringnutrients/afcd/Pages/default.aspx
302. Finish Institute For Health And Welfare. Fineli - National Food Composition Database [Internet]. [cited 2021 Feb 8]. Available from: https://fineli.fi/fineli/fi/index
303. Health Canada HP and FB. Canadian Nutrient File Search Engine Online [Internet]. 2012 [cited 2021 Feb 8]. Available from: https://food-nutrition.canada.ca/cnf-fce/index-eng.jsp
304. Tuck C, Ly E, Bogatyrev A, Costetsou I, Gibson P, Barrett J, et al. Fermentable short chain carbohydrate (FODMAP) content of common plant-based foods and processed foods suitable for vegetarian- and vegan-based eating patterns. Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2018;31(3):422–35.
305. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, et al. Quantification of fructans, galacto-oligosacharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2011;24(2):154–76.
306. Muir JG, Rose R, Rosella O, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, et al. Measurement of short-chain carbohydrates in common Australian vegetables and fruits by high-performance liquid chromatography (HPLC). J Agric Food Chem. 2009 Jan 28;57(2):554–65.
307. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose Malabsorption and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome: Guidelines for Effective Dietary Management. Journal of the American Dietetic Association. 2006 Oct 1;106(10):1631–9.
308. Chazelas E, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, Agaësse C, De Sa A, et al. Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort. Sci rep. 2021 Oct 4;11(1):19680.
309. Observatoire de l'alimentation (Oqali). OQALI - Home page [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: https://www.oqali.fr/oqali_eng/
310. Global New Products Database (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/

311. 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
312. Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO). Codex General Standard for Food Additives (GSFA, Codex STAN 192-1995) [Internet]. Codex Alimentarius Commission; 2019 [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
313. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological). 1972;34(2):187–220.
314. 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.
315. Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. International Journal of Epidemiology. 2012 Jun 1;41(3):861–70.
316. 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.
317. Lange T, Vansteelandt S, Bekaert M. A simple unified approach for estimating natural direct and indirect effects. Am J Epidemiol. 2012 Aug 1;176(3):190–5.
318. Qiao Y, Yang T, Gan Y, Li W, Wang C, Gong Y, et al. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. BMC Cancer [Internet]. 2018 Mar 13 [cited 2020 Jul 15];18. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5851082/
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. 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
321. Rodgers JLR, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. Journal of Cardiovascular Development and Disease [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 Feb 6]; Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/pmc/articles/PMC6616540/
322. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. 2013;55.
323. Kubota Y, Heiss G, MacLehose RF, Roetker NS, Folsom AR. Association of Educational Attainment With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA Internal Medicine. 2017 Aug 1;177(8):1165–72.
324. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino S Ralph B, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental Cardiovascular Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Middle-aged AdultsA Prospective Study of Parents and Offspring. JAMA. 2004 May 12;291(18):2204–11.
325. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. Am J Clin Nutr. 1997 Apr;65(4 Suppl):1220S-1228S; discussion 1229S-1231S.
326. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. JAMA Intern Med. 2014 Apr;174(4):516–24.

327. PREDIMED Study Investigators. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. The American Journal of Clinical Nutrition. 2015 Dec 1;102(6):1563–73.
328. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013 Dec 19;347(dec19 2):f6879–f6879.
329. Papier K, Knuppel A, Syam N, Jebb SA, Key TJ. Meat consumption and risk of ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2021 Jul 20;0(0):1–12.
330. Tournois J, Mesnil F, Kop JL. Autoduperie et héteroduperie: Un instrument de mesure de la désirabilité sociale. [Self-deception and other-deception: A social desirability questionnaire.]. European Review of Applied Psychology / Revue Européenne de Psychologie Appliquée. 2000;50(1):219–33.
331. 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.
332. Nybacka S, Störsrud S, Lindqvist HM, Törnblom H, Simrén M, Winkvist A. Habitual FODMAP Intake in Relation to Symptom Severity and Pattern in Patients with Irritable Bowel Syndrome. Nutrients. 2021 Jan;13(1):27.
333. Miranda J, Vázquez-Polo M, Pérez-Junkera G, Fernández-Gil M del P, Bustamante MÁ, Navarro V, et al. FODMAP Intake in Spanish Population: Open Approach for Risk Assessment. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020 Jan;17(16):5882.
334. 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.
335. Tan VMH, Ooi DSQ, Kapur J, Wu T, Chan YH, Henry CJ, et al. The role of digestive factors in determining glycemic response in a multiethnic Asian population. Eur J Nutr. 2016 Jun 1;55(4):1573–81.
336. Leung GKW, Huggins CE, Bonham MP. Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: A crossover trial in healthy volunteers. Clin Nutr. 2019 Feb;38(1):465–71.
337. Ranawana V, Leow MKS, Henry CJK. Mastication effects on the glycaemic index: impact on variability and practical implications. Eur J Clin Nutr. 2014 Jan;68(1):137–9.
338. Matthan NR, Ausman LM, Meng H, Tighiouart H, Lichtenstein AH. Estimating the reliability of glycemic index values and potential sources of methodological and biological variability. Am J Clin Nutr. 2016;104(4):1004–13.
339. Meng H, Matthan NR, Ausman LM, Lichtenstein AH. Effect of macronutrients and fiber on postprandial glycemic responses and meal glycemic index and glycemic load value determinations. Am J Clin Nutr. 2017 Apr 1;105(4):842–53.
340. Fuentes S, Mandereau-Bruno L, Regnault N, Bernillon P, Bonaldi C, Cosson E, et al. Is the type 2 diabetes epidemic plateauing in France? A nationwide population-based study. Diabetes & Metabolism. 2020 Nov 1;46(6):472–9.
341. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. J Epidemiol Glob Health. 2020 Mar;10(1):107–11.
342. Eschwege E, Basdevant A, Crine A, Moisan C, Charles MA. Type 2 diabetes mellitus in France in 2012: results from the ObEpi survey. Diabetes Metab. 2015 Feb;41(1):55–61.

343. 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.
344. InterAct Consortium, Romaguera D, Norat T, Wark PA, Vergnaud AC, Schulze MB, et al. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. Diabetologia. 2013 Jul;56(7):1520–30.
345. O'Connor L, Imamura F, Lentjes MAH, Khaw KT, Wareham NJ, Forouhi NG. Prospective associations and population impact of sweet beverage intake and type 2 diabetes, and effects of substitutions with alternative beverages. Diabetologia. 2015 Jul;58(7):1474–83.
346. de Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. Am J Clin Nutr. 2011 Jun;93(6):1321–7.
347. Palmer JR, Boggs DA, Krishnan S, Hu FB, Singer M, Rosenberg L. Sugar-Sweetened Beverages and Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in African American Women. Arch Intern Med. 2008 Jul 28;168(14):1487–92.
348. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. JAMA. 2004 Aug 25;292(8):927–34.
349. Pan A, Malik VS, Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Plain-water intake and risk of type 2 diabetes in young and middle-aged women1234. Am J Clin Nutr. 2012 Jun;95(6):1454–60.
350. Bhupathiraju SN, Pan A, Malik VS, Manson JE, Willett WC, van Dam RM, et al. Caffeinated and caffeine-free beverages and risk of type 2 diabetes123. Am J Clin Nutr. 2013 Jan;97(1):163–74.
351. Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs DR. Diet Soda Intake and Risk of Incident Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Diabetes Care. 2009 Apr;32(4):688–94.
352. Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, et al. Sugar-sweetened beverage and diet soda consumption and the 7-year risk for type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. Eur J Nutr. 2014 Feb 1;53(1):251–8.
353. Stinson LJ, Bansari A, Quddus A, Kutob RM, Shikany JM, Howard BV, et al. Abstract MP95: Association between Artificially Sweetened Beverages and the Incidence of Type 2 Diabetes in Postmenopausal Women. Circulation. 2013 Mar 26;127(suppl_12):AMP95–AMP95.
354. Huang M, Quddus A, Stinson L, Shikany JM, Howard BV, Kutob RM, et al. Artificially sweetened beverages, sugar-sweetened beverages, plain water, and incident diabetes mellitus in postmenopausal women: the prospective Women's Health Initiative observational study. Am J Clin Nutr. 2017 Aug;106(2):614–22.
355. den Biggelaar LJCJ, Sep SJS, Mari A, Ferrannini E, van Dongen MCJM, Wijckmans NEG, et al. Association of artificially sweetened and sugar-sweetened soft drinks with β-cell function, insulin sensitivity, and type 2 diabetes: the Maastricht Study. Eur J Nutr. 2020 Jun;59(4):1717–27.
356. Jensen PN, Howard BV, Best L, O'Leary M, Devereux RB, Cole SA, et al. Associations of Diet Soda and Non-Caloric Artificial Sweetener Use with Markers of Glucose and Insulin Homeostasis and Incident Diabetes: the Strong Heart Family Study. Eur J Clin Nutr. 2020 Feb;74(2):322–7.
357. Daher MI, Matta JM, Abdel Nour AM. Non-nutritive sweeteners and type 2 diabetes: Should we ring the bell? Diabetes Res Clin Pract. 2019 Sep;155:107786.

358. Malik VS, Hu FB. Sweeteners and Risk of Obesity and Type 2 Diabetes: The Role of Sugar-Sweetened Beverages. Curr Diab Rep. 2012 Apr 1;12(2):195–203.
359. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez Díaz RA, Vilchis Valentín D, Almeda-Valdes P. Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials. PLoS ONE. 2016;11(8):e0161264.
360. Stanhope KL, Bremer AA, Medici V, Nakajima K, Ito Y, Nakano T, et al. Consumption of Fructose and High Fructose Corn Syrup Increase Postprandial Triglycerides, LDL-Cholesterol, and Apolipoprotein-B in Young Men and Women. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Oct;96(10):E1596–605.
361. Aeberli I, Hochuli M, Gerber PA, Sze L, Murer SB, Tappy L, et al. Moderate amounts of fructose consumption impair insulin sensitivity in healthy young men: a randomized controlled trial. Diabetes Care. 2013 Jan;36(1):150–6.
362. Hieronimus B, Medici V, Bremer AA, Lee V, Nunez MV, Sigala DM, et al. Synergistic effects of fructose and glucose on lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. Metabolism - Clinical and Experimental [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Apr 12];112. Available from: https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(20)30220-1/fulltext#%20
363. Aoun R, Chokor FAZ, Taktouk M, Nasrallah M, Ismaeel H, Tamim H, et al. Dietary fructose and its association with the metabolic syndrome in Lebanese healthy adults: a cross-sectional study. Diabetol Metab Syndr. 2022 Feb 9;14:29.
364. Cozma AI, Sievenpiper JL. The Role of Fructose, Sucrose and High-fructose Corn Syrup in Diabetes. Eur Endocrinol. 2014 Feb;10(1):51–60.
365. Coronati M, Baratta F, Pastori D, Ferro D, Angelico F, Del Ben M. Added Fructose in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and in Metabolic Syndrome: A Narrative Review. Nutrients. 2022 Mar 8;14(6):1127.
366. Phillips KM, Carlsen MH, Blomhoff R. Total Antioxidant Content of Alternatives to Refined Sugar. Journal of the American Dietetic Association. 2009 Jan 1;109(1):64–71.
367. Ruiz-Torralba A, Guerra-Hernández EJ, García-Villanova B. Antioxidant capacity, polyphenol content and contribution to dietary intake of 52 fruits sold in Spain. CyTA - Journal of Food. 2018 Jan 1;16(1):1131–8.
368. Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, de Courten B, Bügel S, Nielsen J, et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. Food Chem Toxicol. 2013 Oct;60:10–37.
369. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia. 2001 Feb;44(2):129–46.
370. Nicholl ID, Bucala R. Advanced glycation endproducts and cigarette smoking. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 1998 Nov;44(7):1025–33.
371. Aglago EK, Schalkwijk CG, Freisling H, Fedirko V, Hughes DJ, Jiao L, et al. Plasma concentrations of advanced glycation end-products and colorectal cancer risk in the EPIC study. Carcinogenesis. 2021 May 1;42(5):705–13.
372. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary Advanced Glycation End Products and Their Role in Health and Disease. Adv Nutr. 2015 Jul 7;6(4):461–73.
373. Aragno M, Mastrocola R. Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. Nutrients. 2017 Apr 14;9(4):E385.
374. Scheijen JLJM, Hanssen NMJ, van Greevenbroek MM, Van der Kallen CJ, Feskens EJM, Stehouwer CDA, et al. Dietary intake of advanced glycation endproducts is

associated with higher levels of advanced glycation endproducts in plasma and urine: The CODAM study. Clinical Nutrition. 2018 Jun 1;37(3):919–25.
375. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. Journal of the American Dietetic Association. 2010 Jun;110(6):911.
376. Kim Y, Keogh JB, Deo P, Clifton PM. Differential Effects of Dietary Patterns on Advanced Glycation end Products: A Randomized Crossover Study. Nutrients. 2020 Jun 12;12(6):1767.
377. Koyama AK, Pavkov ME, Wu Y, Siegel KR. Is dietary intake of advanced glycation end products associated with mortality among adults with diabetes? Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases [Internet]. 2022 Feb 20 [cited 2022 Apr 12]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939475322000874
378. Peterson LL, Park S, Park Y, Colditz GA, Anbardar N, Turner DP. Dietary advanced glycation end products and the risk of postmenopausal breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Cancer. 2020;126(11):2648–57.
379. Angoorani P, Ejtahed HS, Mirmiran P, Mirzaei S, Azizi F. Dietary consumption of advanced glycation end products and risk of metabolic syndrome. Int J Food Sci Nutr. 2016;67(2):170–6.
380. Cordova R, Knaze V, Viallon V, Rust P, Schalkwijk CG, Weiderpass E, et al. Dietary intake of advanced glycation end products (AGEs) and changes in body weight in European adults. Eur J Nutr. 2020 Oct 1;59(7):2893–904.
381. Azizian-Farsani F, Abedpoor N, Hasan Sheikhha M, Gure AO, Nasr-Esfahani MH, Ghaedi K. Receptor for Advanced Glycation End Products Acts as a Fuel to Colorectal Cancer Development. Frontiers in Oncology [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 12];10. Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.552283
382. Schröter D, Höhn A. Role of Advanced Glycation End Products in Carcinogenesis and their Therapeutic Implications. Curr Pharm Des. 2019 Dec;24(44):261–6.
383. Mayén AL, Aglago EK, Knaze V, Cordova R, Schalkwijk CG, Wagner KH, et al. Dietary intake of advanced glycation endproducts and risk of hepatobiliary cancers: A multinational cohort study. International Journal of Cancer. 2021;149(4):854–64.
384. Peterson LL, Omofuma O, Turner DP, Merchant A, Zhang J, Neuhouser ML, et al. Dietary advanced glycation end products (AGEs) and breast cancer mortality in the women's health initiative (WHI). JCO. 2020 May 20;38(15_suppl):1570–1570.
385. Omofuma OO, Turner DP, Peterson LL, Merchant AT, Zhang J, Steck SE. Dietary Advanced Glycation End-products (AGE) and Risk of Breast Cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO). Cancer Prev Res. 2020 Jul 1;13(7):601–10.
386. Aglago EK, Mayén AL, Knaze V, Freisling H, Fedirko V, Hughes DJ, et al. Dietary Advanced Glycation End-Products and Colorectal Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. Nutrients. 2021 Sep;13(9):3132.
387. Mao Z, Aglago EK, Zhao Z, Schalkwijk C, Jiao L, Freisling H, et al. Dietary Intake of Advanced Glycation End Products (AGEs) and Mortality among Individuals with Colorectal Cancer. Nutrients. 2021 Dec 10;13(12):4435.
388. Nagata C, Wada K, Yamakawa M, Nakashima Y, Koda S, Uji T, et al. Dietary Intake of Nε-carboxymethyl-lysine, a Major Advanced Glycation End Product, is Not Associated with Increased Risk of Mortality in Japanese Adults in the Takayama Study. The Journal of Nutrition. 2020 Oct 12;150(10):2799–805.

389. Uribarri J, Stirban A, Sander D, Cai W, Negrean M, Buenting CE, et al. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects. Diabetes Care. 2007 Oct;30(10):2579–82.
390. Linkens AMA, Houben AJHM, Kroon AA, Schram MT, Berendschot TTJM, Webers CAB, et al. Habitual intake of dietary advanced glycation end products is not associated with generalized microvascular function—the Maastricht Study. Am J Clin Nutr. 2021 Sep 28;115(2):444–55.
391. de Courten B, de Courten MP, Soldatos G, Dougherty SL, Straznicky N, Schlaich M, et al. Diet low in advanced glycation end products increases insulin sensitivity in healthy overweight individuals: a double-blind, randomized, crossover trial. Am J Clin Nutr. 2016 Jun;103(6):1426–33.
392. Scheijen JLJM, Clevers E, Engelen L, Dagnelie PC, Brouns F, Stehouwer CDA, et al. Analysis of advanced glycation endproducts in selected food items by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: Presentation of a dietary AGE database. Food Chemistry. 2016 Jan 1;190:1145–50.
393. Hull GLJ, Woodside JV, Ames JM, Cuskelly GJ. Nε-(carboxymethyl)lysine content of foods commonly consumed in a Western style diet. Food Chemistry. 2012 Mar 1;131(1):170–4.
394. Zhou Y, Lin Q, Jin C, Cheng L, Zheng X, Dai M, et al. Simultaneous Analysis of Nε-(Carboxymethyl)Lysine and Nε-(Carboxyethyl)Lysine in Foods by Ultra-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry with Derivatization by 9-Fluorenylmethyl Chloroformate. Journal of Food Science. 2015;80(2):C207–17.
395. Zhang G, Huang G, Xiao L, Mitchell AE. Determination of Advanced Glycation Endproducts by LC-MS/MS in Raw and Roasted Almonds (Prunus dulcis). J Agric Food Chem. 2011 Nov 23;59(22):12037–46.
396. Anses. Repères alimentaires pour les populations spécifiques : Enfants, femmes enceintes & allaitantes, personnes âgées [Internet]. Maisons-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail; 2019 Jun [cited 2022 Apr 15] p. 18. Available from: https://www.anses.fr/fr/content/rep%C3%A8res-alimentaires-pour-les-populations-sp%C3%A9cifiques-enfants-femmes-enceintes-allaitantes
397. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Bohn T, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, et al. Tolerable upper intake level for dietary sugars. EFSA Journal. 2022;20(2):e07074.
398. 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.
399. Escalon H, Serry AJ, Resche C. Exposition des enfants et des adolescents à la publicité pour des produits gras, sucrés, salés [Internet]. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2020 Jun [cited 2022 Apr 22] p. 70. (Études et enquêtes). Available from: https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/documents/rapport-synthese/exposition-des-enfants-et-des-adolescents-a-la-publicite-pour-des-produits-gras-sucres-sales
400. Serry AJ, Escalon H, Friant-Perrot M. Évolution des messages sanitaires devant accompagner les publicités de certains aliments et boissons et préconisations concernant l'encadrement du marketing des produits gras, sucrés, salés en direction des enfants. Réponse à la saisine de la DGS du 2 octobre 2018 [Internet]. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2020 Jun [cited 2022 Apr 22] p. 18. (Études et enquêtes). Available from: https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/documents/rapport-synthese/evolution-des-messages-sanitaires-devant-

accompagner-les-publicites-de-certains-aliments-et-boissons-et-preconisations-concernant-l-encadrement-du
401. Srour B, Kordahi MC, Bonazzi E, Deschasaux-Tanguy M, Touvier M, Chassaing B. Ultra-processed foods and human health: from epidemiological evidence to mechanistic insights. Lancet Gastroenteol Hepatol. 2022;In press:14.
402. Monteiro CA, Levy RB, Claro RM, Castro IRR de, Cannon G. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. Cad Saude Publica. 2010 Nov;26(11):2039–49.
403. Monteiro CA, Cannon G, Levy R, Moubarac JC, Jaime P, Martins AP, et al. NOVA. The star shines bright. 1. 2016 Jan 7;7(1–3):28–38.
404. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. Public Health Nutr. 2019 Apr;22(5):936–41.
405. 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.
406. Steele EM, Baraldi LG, Louzada ML da C, Moubarac JC, 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 Jan 1;6(3):e009892.
407. 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.
408. 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.
409. 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.
410. 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.
411. 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
412. EFSA FAF Panel (EFSA Panel on Food Additives and Flavourings), Younes M, Aquilina G, Castle L, Engel KH, Fowler P, et al. Scientific Opinion on the safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. EFSA Journal [Internet]. 2021 May 6 [cited 2021 Jan 6]; Available from: https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.2903%2Fj.efsa.2021.6585
413. 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.
414. 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.
415. 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.
416. International Agency for Research on Cancer. Some Industrial Chemicals. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [Internet]. Vol. 60.

Lyon, France; 1994 [cited 2021 Apr 9]. Available from: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Industrial-Chemicals-1994
417. Risks for public health related to the presence of furan and methylfurans in food - - 2017 - EFSA Journal - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.5005
418. Forde CG, Mars M, de Graaf K. Ultra-Processing or Oral Processing? A Role for Energy Density and Eating Rate in Moderating Energy Intake from Processed Foods. Curr Dev Nutr. 2020 Feb 10;4(3):nzaa019.
419. Dupont D, Le Feunteun S, Marze S, Souchon I. Structuring food to control its disintegration in the gastrointestinal tract and optimize nutrient bioavailability. Innovative Food Science & Emerging Technologies. 2018 Apr 1;46:83–90.
420. Wahlqvist ML. Food structure is critical for optimal health. Food Funct. 2016;7(3):1245–50.
421. 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.
422. Gayrard Véronique, Lacroix Marlène Z., Grandin Flore C., Collet Séverine H., Mila Hanna, Viguié Catherine, et al. Oral Systemic Bioavailability of Bisphenol A and Bisphenol S in Pigs. Environmental Health Perspectives. 127(7):077005.
423. Buckley JP, Kim H, Wong E, Rebholz CM. Ultra-processed food consumption and exposure to phthalates and bisphenols in the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2013–2014. Environment International. 2019 Oct;131:105057.
424. Martínez Steele E, Khandpur N, da Costa Louzada ML, Monteiro CA. Association between dietary contribution of ultra-processed foods and urinary concentrations of phthalates and bisphenol in a nationally representative sample of the US population aged 6 years and older. Foo LH, editor. PLoS ONE. 2020 Jul 31;15(7):e0236738.
425. 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.
426. 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
427. 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.
428. 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.
429. 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.
430. Schnabel L, Buscail C, Sabate JM, 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.

431. Figueiredo N, Kose J, Srour B, Julia C, Kesse-Guyot E, Péneau S, et al. Ultra-processed food intake and eating disorders: Cross-sectional associations among French adults. J Behav Addict. 2022 Apr 4;
432. Debras C, Srour B, Chazelas E, Julia C, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Aliments ultra-transformés, maladies chroniques, et mortalité : résultats de la cohorte prospective NutriNet-Santé. Cahiers de Nutrition et de Diététique [Internet]. 2021 Oct 5 [cited 2022 Apr 15]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996021001334
433. Suksatan W, Moradi S, Naeini F, Bagheri R, Mohammadi H, Talebi S, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Adult Mortality Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of 207,291 Participants. Nutrients. 2021 Dec 30;14(1):174.
434. Rico-Campà A, Martínez-González MA, Alvarez-Alvarez I, Mendonça R de D, Fuente-Arrillaga C de la, Gómez-Donoso C, et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. BMJ. 2019 May 29;365:l1949.
435. Kim H, Hu EA, Rebholz CM. Ultra-processed food intake and mortality in the USA: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988–1994). Public Health Nutr. 2019 Jul;22(10):1777–85.
436. Blanco-Rojo R, Sandoval-Insausti H, López-Garcia E, Graciani A, Ordovás JM, Banegas JR, et al. Consumption of Ultra-Processed Foods and Mortality: A National Prospective Cohort in Spain. Mayo Clinic Proc. 2019 Nov;94(11):2178–88.
437. Zhong GC, Gu HT, Peng Y, Wang K, Wu YQL, Hu TY, et al. Association of ultra-processed food consumption with cardiovascular mortality in the US population: long-term results from a large prospective multicenter study. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2021 Feb 3;18(1):21.
438. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, De Curtis A, Persichillo M, Sofi F, et al. Ultra-processed food consumption is associated with increased risk of all-cause and cardiovascular mortality in the Moli-sani Study. The American Journal of Clinical Nutrition. 2021 Feb 2;113(2):446–55.
439. Juul F, Vaidean G, Lin Y, Deierlein AL, Parekh N. Ultra-Processed Foods and Incident Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study. J Am Coll Cardiol. 2021 Mar 30;77(12):1520–31.
440. Ferreiro CR, Arroba CMA, Navia PC, Pablos DL, Cámara AG de la. Ultra-processed food intake and all-cause mortality: DRECE cohort study. Public Health Nutrition. undefined/ed;1–28.
441. Delpino FM, Figueiredo LM, Bielemann RM, da Silva BGC, Dos Santos FS, Mintem GC, et al. Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Int J Epidemiol. 2021 Dec 14;dyab247.
442. Moradi S, Hojjati Kermani MA, Bagheri R, Mohammadi H, Jayedi A, Lane MM, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Adult Diabetes Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. Nutrients. 2021 Dec 9;13(12):4410.
443. Levy RB, Rauber F, Chang K, Louzada ML da C, Monteiro CA, Millett C, et al. Ultra-processed food consumption and type 2 diabetes incidence: A prospective cohort study. Clinical Nutrition [Internet]. 2020 Dec 28 [cited 2021 Apr 8]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561420306932
444. Llavero-Valero M, Escalada-San Martín J, Martínez-González MA, Basterra-Gortari FJ, de la Fuente-Arrillaga C, Bes-Rastrollo M. Ultra-processed foods and type-2 diabetes risk in the SUN project: A prospective cohort study. Clin Nutr. 2021 May;40(5):2817–24.

445. 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.
446. Moradi S, Entezari MH, Mohammadi H, Jayedi A, Lazaridi AV, Kermani MAH, et al. Ultra-processed food consumption and adult obesity risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. Critical reviews in food science and nutrition. 2021 Jun 30;1–12.
447. Mendonca RD, Pimenta AM, Gea A, Fuente-Arrillaga C, Martinez-Gonzalez MA, Lopes AC, et al. Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. Am J Clin Nutr. 2016 Nov;104(1938-3207 (Electronic)):1433–40.
448. Vedovato GM, Vilela S, Severo M, Rodrigues S, Lopes C, Oliveira A. Ultra-processed food consumption, appetitive traits and BMI in children: a prospective study. British Journal of Nutrition. 2020;1–10.
449. Costa CS, Rauber F, Leffa PS, Sangalli CN, Campagnolo PDB, Vitolo MR. Ultra-processed food consumption and its effects on anthropometric and glucose profile: A longitudinal study during childhood. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2019 Feb 1;29(2):177–84.
450. Rauber F, Chang K, Vamos EP, da Costa Louzada ML, Monteiro CA, Millett C, et al. Ultra-processed food consumption and risk of obesity: a prospective cohort study of UK Biobank. Eur J Nutr [Internet]. 2020 Oct 18 [cited 2021 Apr 8]; Available from: https://doi.org/10.1007/s00394-020-02367-1
451. Cunha DB, da Costa THM, da Veiga GV, Pereira RA, Sichieri R. Ultra-processed food consumption and adiposity trajectories in a Brazilian cohort of adolescents: ELANA study. Nutrition & Diabetes. 2018 May 25;8(1):1–9.
452. Sandoval-Insausti H, Jiménez-Onsurbe M, Donat-Vargas C, Rey-García J, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, et al. Ultra-Processed Food Consumption Is Associated with Abdominal Obesity: A Prospective Cohort Study in Older Adults. Nutrients. 2020 Aug;12(8):2368.
453. Cordova R, Kliemann N, Huybrechts I, Rauber F, Vamos EP, Levy RB, et al. Consumption of ultra-processed foods associated with weight gain and obesity in adults: A multi-national cohort study. Clin Nutr. 2021 Aug 21;40(9):5079–88.
454. Canhada SL, Luft VC, Giatti L, Duncan BB, Chor D, Fonseca M de JM da, et al. Ultra-processed foods, incident overweight and obesity, and longitudinal changes in weight and waist circumference: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Public Health Nutrition. 2020 Apr;23(6):1076–86.
455. Konieczna J, Morey M, Abete I, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, Vioque J, et al. Contribution of ultra-processed foods in visceral fat deposition and other adiposity indicators: Prospective analysis nested in the PREDIMED-Plus trial. Clinical Nutrition [Internet]. 2021 Jan 28 [cited 2021 Apr 8]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561421000297
456. Gómez-Donoso C, Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Gea A, Mendonça R de D, Lahortiga-Ramos F, et al. Ultra-processed food consumption and the incidence of depression in a Mediterranean cohort: the SUN Project. Eur J Nutr. 2020 Apr 1;59(3):1093–103.
457. Narula N, Wong ECL, Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Lanas F, et al. Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. BMJ. 2021 Jul 15;374:n1554.
458. Donat-Vargas C, Sandoval-Insausti H, Rey-García J, Moreno-Franco B, Åkesson A, Banegas JR, et al. High Consumption of Ultra-Processed Food is Associated with

Incident Dyslipidemia: A Prospective Study of Older Adults. J Nutr. 2021 Aug 7;151(8):2390–8.
459. 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.
460. 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.
461. Rezende-Alves K, Hermsdorff HHM, Miranda AE da S, Lopes ACS, Bressan J, Pimenta AM. Food processing and risk of hypertension: Cohort of Universities of Minas Gerais, Brazil (CUME Project). Public Health Nutr. 2021 Sep;24(13):4071–9.
462. Monge A, Canella DS, López-Olmedo N, Lajous M, Cortés-Valencia A, Stern D. Ultraprocessed beverages and processed meats increase the incidence of hypertension in Mexican women. British Journal of Nutrition. 2021 Aug;126(4):600–11.
463. 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.
464. Andrade GC, 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.
465. Baraldi LG, Steele EM, Canella DS, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods and associated sociodemographic factors in the USA between 2007 and 2012: evidence from a nationally representative cross-sectional study. BMJ Open. 2018 Mar 1;8(3):e020574.
466. Rauber F, Louzada ML da C, Steele EM, Millett C, Monteiro CA, Levy RB. Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008–2014). Nutrients [Internet]. 2018 May 9 [cited 2021 Apr 13];10(5). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986467/
467. Haut Conseil de la Santé Publique (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
468. 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.
469. Valenzuela MJ, Waterhouse B, Aggarwal VR, Bloor K, Doran T. Effect of sugar-sweetened beverages on oral health: a systematic review and meta-analysis. Eur J Public Health. 2021 Feb 1;31(1):122–9.
470. Roberto CA, Lawman HG, LeVasseur MT, Mitra N, Peterhans A, Herring B, et al. Association of a Beverage Tax on Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages With Changes in Beverage Prices and Sales at Chain Retailers in a Large Urban Setting. JAMA. 2019 May 14;321(18):1799–810.
471. Bleich SN, Dunn CG, Soto MJ, Yan J, Gibson LA, Lawman HG, et al. Association of a Sweetened Beverage Tax With Purchases of Beverages and High-Sugar Foods at Independent Stores in Philadelphia. JAMA Network Open. 2021 Jun 15;4(6):e2113527.

472. WHO. Fiscal Policies for Diet and Prevention of Noncommunicable Diseases. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015 May p. 36.
473. World Health Organization. Taxes on sugary drinks: Why do it? [Internet]. WHO; 2017. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/260253
474. WHO. Time to deliver: report of the WHO Independent High-level Commission on Noncommunicable Diseases. [Internet]. Geneva: WHO; 2018 p. 43. Available from: https://apps-who-int.proxy.insermbiblio.inist.fr/iris/handle/10665/272710.
475. Anses. Simulation de seuils de reformulation par famille d'aliments transformés et impact sur les apports en sucres, acides gras saturés, sel et fibres de la population française [Internet]. Maisons-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail; 2021 Jan p. 60. Report No.: Demande « 2019-SA-0122 seuils de reformulation ». Available from: https://www.anses.fr/fr/system/files/UOA2019SA0122Ra.pdf
476. Ainger K, Klein K. A spoonful of sugar - How the food lobby fight sugar regulation in the EU [Internet]. Bruxelles: Corporate Europe Observatory; 2016 Jul [cited 2022 Apr 20] p. 34. Available from: https://corporateeurope.org/sites/default/files/a_spoonful_of_sugar_final.pdf
477. Kearns CE, Schmidt LA, Glantz SA. Sugar Industry and Coronary Heart Disease Research: A Historical Analysis of Internal Industry Documents. JAMA Internal Medicine. 2016 Nov 1;176(11):1680–5.
478. 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.
479. Steele S, Ruskin G, Stuckler D. Pushing partnerships: corporate influence on research and policy via the International Life Sciences Institute. Public Health Nutr. 2020 Aug;23(11):2032–40.
480. Bes-Rastrollo M, Schulze MB, Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA. Financial Conflicts of Interest and Reporting Bias Regarding the Association between Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain: A Systematic Review of Systematic Reviews. PLOS Medicine. 2013 Dec 31;10(12):e1001578.
481. Litman EA, Gortmaker SL, Ebbeling CB, Ludwig DS. Source of bias in sugar-sweetened beverage research: a systematic review. Public Health Nutr. 2018 Aug;21(12):2345–50.

ANNEXES

Annexe 1. Article "Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort"

See corresponding editorial on page 1155.

Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort

Charlotte Debras,[1] Eloi Chazelas,[1] Bernard Srour,[1] Emmanuelle Kesse-Guyot,[1] Chantal Julia,[1,2] Laurent Zelek,[1,3] Cédric Agaësse,[1] Nathalie Druesne-Pecollo,[1] Pilar Galan,[1] Serge Hercberg,[1,2] Paule Latino-Martel,[1] Mélanie Deschasaux,[1] and Mathilde Touvier[1]

[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]Public Health Department, Avicenne Hospital, AP-HP, Bobigny, France; and [3]Oncology Department, Avicenne Hospital, AP-HP, Bobigny, France

Background: Excessive sugar intake is now recognized as a key risk factor for obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases. In contrast, evidence on the sugar–cancer link is less consistent. Experimental data suggest that sugars could play a role in cancer etiology through obesity but also through inflammatory and oxidative mechanisms and insulin resistance, even in the absence of weight gain.

Objective: The objective was to study the associations between total and added sugar intake and cancer risk (overall, breast, and prostate), taking into account sugar types and sources.

Methods: In total, 101,279 participants aged >18 y (median age, 40.8 y) from the French NutriNet-Santé prospective cohort study (2009–2019) were included (median follow-up time, 5.9 y). Sugar intake was assessed using repeated and validated 24-h dietary records, designed to register participants' usual consumption for >3500 food and beverage items. Associations between sugar intake and cancer risk were assessed by Cox proportional hazard models adjusted for known risk factors (sociodemographic, anthropometric, lifestyle, medical history, and nutritional factors).

Results: Total sugar intake was associated with higher overall cancer risk (n = 2503 cases; HR for quartile 4 compared with quartile 1: 1.17; 95% CI: 1.00, 1.37; P_{trend} = 0.02). Breast cancer risks were increased (n = 783 cases; $HR_{Q4vs.Q1}$ = 1.51; 95% CI: 1.14, 2.00; P_{trend} = 0.0007). Results remained significant when weight gain during follow-up was adjusted for. In addition, significant associations with cancer risk were also observed for added sugars, free sugars, sucrose, sugars from milk-based desserts, dairy products, and sugary drinks ($P_{trend} \leq 0.01$).

Conclusions: These results suggest that sugars may represent a modifiable risk factor for cancer prevention (breast in particular), contributing to the current debate on the implementation of sugar taxation, marketing regulation, and other sugar-related policies. This trial was registered at clinicaltrials.gov as NCT03335644. *Am J Clin Nutr* 2020;112:1267–1279.

Keywords: sugars, added sugars, sucrose, cancer risk, breast cancer, prospective cohort

Introduction

Despite public health recommendations and dietary guidelines of the WHO advising to limit "free sugars" [including both added and natural sugars present in fruit juices, honey, and syrups (1)] up to 5% of calories (1), consumption remains excessive in most occidental countries (2, 3). For instance, in the United States, 13% of total energy is brought by free sugars (2), and in France, sugars from sugary products contribute to 11% of energy intake (4) and

Sources of support: 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 (Université Paris 13). CD was supported by a grant from the French National Cancer Institute (INCa). EC was supported by doctoral funding from Université Paris 13—Galilée Doctoral School. BS was supported by a grant from the INCa and a grant from the Fondation de France. MD was supported by a grant from the Fondation pour la Recherche Médicale. 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.

Data sharing statement: Data described in the manuscript (limited to summary data per participant consent), code book, and analytic code will be made available upon reasonable request pending application and approval.

Supplementary Methods 1 and 2, Supplementary Tables 1–5, and Supplementary Figures 1–5 are available from the "Supplementary data" link in the online posting of the article and from the same link in the online table of contents at https://academic.oup.com/ajcn/.

Address correspondence to CD (e-mail: c.debras@eren.smbh.univ-paris13.fr).

Abbreviations used: Na, sodium; T2D, type 2 diabetes; WCRF/AICR, World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research.

Received May 14, 2020. Accepted for publication August 4, 2020.

First published online September 16, 2020; doi: https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa246.

20% of adults exceed 100 g of sugar per day [i.e., the official recommendation (3)].

While the associations of sugars on cardiometabolic outcomes have been extensively studied (5–8), associations with cancer risk have been much less investigated. Given the limited and inconsistent existing literature, the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) concluded, in their latest report (9), that the evidence base was not sufficient for a sugar and cancer association. Similarly, Makarem et al. (10) recently performed a systematic review on sugars and related exposures and overall and site-specific cancers but concluded that, despite strong mechanistic plausibility, epidemiological data were still limited. Pancreatic (11–19) and other gastrointestinal (20–27) cancers have been the main cancer sites studied so far. In contrast, few studies have explored the associations between sugars and breast (20, 28–31) and prostate (20, 32, 33) cancers, which are the most prevalent cancers in women and men, respectively, in several countries (34), and even fewer studies considered added sugars in relation with breast (31) and prostate cancers (32). Literature on added sugars is even more limited due to methodologic limitations of dietary assessment tools in many cohort studies (i.e., FFQs), which do not adequately capture added sugar intake.

To better understand the etiologic role of sugars in carcinogenesis and refine nutritional recommendations concerning sugar intakes, it is important to identify types and sources of sugars more specifically involved. Several studies have investigated associations between sugary food groups, considering the quantity eaten (in grams of food per day) and cancer risk (11, 13, 14, 27, 33, 35–44), but none specifically studied sugar intake from these specific sugary food groups (in grams of sugars from food groups per day). Sugary beverages, which contribute to a substantial part of sugar intake in Western countries (45), have been the most investigated source, and several studies suggest an increased risk of various cancer sites (13, 14, 20, 27, 35, 37–40, 44, 46–49). In particular, within the NutriNet-Santé cohort, we recently showed that sugary drinks were associated with higher overall and breast cancer risk (49). Some studies have identified associations for the different types of individual sugars and cancer risk, in particular, for fructose (14, 16, 23, 26), glucose (16), and sucrose (14, 23, 26, 36), but results were conflicting. Mechanistic plausibility supports sugar involvement in carcinogenesis. Excessive sugar intake is a known risk factor for adiposity, obesity, and cardiometabolic perturbations, which are, in turn, established risk factors for different cancer sites (9). It has also been suggested that sugars are associated with other risk factors for cancer, such as oxidative stress and inflammation (10, 50, 51) or activation of the insulin pathway causing insulin resistance (52, 53), even in the absence of weight gain.

Thus, there is a knowledge gap for types of sugars and sources and their link with cancer risk. Existing evidence is conflicting, and much of it comes from US cohorts, which may be different from European populations. Given the policy and public health implications, it is important to establish a stronger evidence base. Our objective was to investigate the associations between dietary intakes of sugars (naturally present and added) and their food sources with overall cancer risk and risk of the most common nonskin cancers in men and women.

Methods

Study population

NutriNet-Santé, an ongoing web-based cohort launched in 2009, aims at studying associations between food and nutrient intakes, dietary behaviors, nutritional status, and health. It has been described in detail previously (54). Briefly, participants are adult volunteers (age range: 18.0–72.6 y) from all regions of France with access to the Internet. They have been continuously recruited from the general population since May 2009 by means of vast multimedia campaigns, press conferences, health care professional channels, and so on (55). When participants enter the NutriNet-Santé cohort, they create an account on the study website. The online platform is designed to send on average 1 questionnaire per month, to collect additional information. Participants cannot enter the study if they are <18 y old, without Internet access, or non-French speaking. All information collected is strictly anonymous and an electronic informed consent is provided. The NutriNet-Santé study, registered at clinicaltrials.gov as 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 and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (n°908,450/n°909,216).

Data collection

Data were obtained using self-administrated questionnaires completed by participants using a dedicated web interface (etude-nutrinet-sante.fr). Baseline was defined as the time they completed a set of 5 questionnaires on demographic, socioeconomic, and lifestyle characteristics (56) (e.g., sex, date of birth, educational level, occupation, smoking status, number of children), anthropometric data (57, 58) (height, weight), health status (e.g., personal and family history of diseases; menopausal status; drug use, including for women oral contraceptive and use of hormonal treatment for menopause), physical activity [validated 7-d International Physical Activity Questionnaire (59)], and dietary intakes.

At baseline and every 6 mo (to vary season of completion), participants completed a series of 3 nonconsecutive, web-based 24-h dietary records [validated against an interview by a trained dietitian (60) and compared with blood and urinary biomarkers (61, 62)], randomly assigned over a 2-wk period (2 weekdays and 1 weekend day). Participants reported all foods and drinks consumed for the 3 main meals and any additional eating occasion. Portion sizes were estimated by participants using validated photographs or usual containers (63). To assess daily intakes of alcohol, micronutrients, macronutrients (including sugar), and energy, consumption data were linked to the NutriNet-Santé food composition database, which contains >3500 items (64). Intakes from composite dishes were estimated by referring to French recipes validated by nutrition professionals. Dietary underreporting was identified by the basal metabolic rate and Goldberg cutoff (65) method, and energy underreporters were excluded (detailed methodology for underreporting is presented in **Supplementary Method 1**). Baseline usual dietary intakes were averaged from all 24-h dietary records provided during the first 2 y of follow-up (15 dietary records

maximum). At least 2 dietary records were mandatory to enter the study.

Sugar intake

In the present study, exposure variables of interest were total sugars, added sugars, specific types of sugar (glucose, fructose, galactose, maltose, lactose, and sucrose—also named saccharose), and sugars from different sugary foods and beverages. Sugary food items were clustered into 7 groups: dairy products (all types of milk, yogurts, and cottage cheese, with a sugar content ≤12%), other milk-based desserts (creams, entremets, custards/pudding/flan, milkshakes, and sugary yogurts and cottage cheese with a sugar content >12%), sugary cereals (breakfast cereals and cereal bars with a sugar content ≥20%), cookies/cakes and pastries (all types of cookies/biscuits, cakes, baked goods, and pastries), sugary products (candies, sweets, honey, jam, table sugar, sweetened fruit purees, coulis, toppings, syrups, sweetened condensed milk, chocolate, ice cream, sorbets, spreads), fruit (fresh, canned, and pureed fruit with no added sugars and dried fruit), and sugary drinks (nonalcoholic sugar-sweetened beverages and 100% fruit juices).

Cancer case ascertainment

Participants' health status was described at enrollment and reassessed every 6 mo by a checkup questionnaire. At any time during follow-up, participants could also report a health event, a new treatment, or a medical examination via a dedicated and secured online platform. Every reported cancer case was adjudicated by an expert medical committee, based on medical and anatomopathologic reports collected from the participants, their physicians, and/or hospitals. Cases were classified using the International Classification of Diseases, 10th Revision (66). The NutriNet-Santé study also had access to databases from the National Health Data System. Linkage of the cohort to the national medical databases of the health insurance (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) and to the French cause-specific mortality registry (CépiDC) enabled the completion of death and health data and limited potential bias due to unreported cancer cases. In this study, all first primary cancers diagnosed between the inclusion and January 7, 2019, were considered cases, except for basal cell carcinomas, which were not considered cancer. In total, 2503 cases of incident cancer occurred during follow-up, including 783 breast cancers (324 premenopausal and 459 postmenopausal), 323 prostate cancers, 182 colorectal cancers, 122 lung cancers, and 1312 obesity-related cancers.

Statistical analysis

Adults included in the cohort between May 2009 and January 2017 and who completed at least two 24-h dietary records were followed from their inclusion up to January 7, 2019 (details are shown in the flowchart in **Supplementary Figure 1**). Baseline characteristics of the study population were examined across sex-specific quartiles of sugar intake and were compared using ANOVA tests for continuous variables or χ^2 tests for categorical variables.

Associations between sugar intake (total and added sugars, each type of sugar and sugars from each sugary food group) and cancer risk [overall, breast, prostate, colorectal, and lung (i.e., the main cancer sites in France (34) and in the cohort), and obesity-related cancers] were investigated using Cox proportional hazard models. Since the NutriNet-Santé prospective cohort consists of delayed entries, the inclusion time is not common to all participants; therefore, age was used as time scale, which is well handled by the Cox model and avoids corelated residuals that would be generated if time was used as time scale and age modeled as a covariate. Thus, in this study, participants contributed person-time to the analyses from their age at baseline to their age at the end of their follow-up (i.e., age at cancer, death, last completed questionnaire, or January 7, 2019, whichever occurred first). Cause-specific models were computed so that death and other cancers than breast and prostate (when studying site-specific cancer risks) during follow-up were handled as competing events. HRs and 95% CIs were estimated with quartile 1 as the reference category. *P* for trend was obtained using the ordinal score of quartiles (1, 2, 3, 4). The proportional hazards assumption of the Cox model was tested and confirmed with the rescaled Schoenfeld-type residuals method (**Supplementary Figure 2**). The linearity assumption was verified using restricted cubic spline functions (67) (**Supplementary Figure 3**). For all covariates except physical activity, ≤5% of values were missing and imputed to the modal (categorical variables) or median (continuous variables) values. A missing class was created for physical activity (14% missing). Multiple imputation by chained equations method was also tested in sensitivity analysis (68).

Main models were adjusted for age (time scale), BMI (in kg/m^2), height, physical activity, smoking status, educational level, number of 24-h dietary records, family history of cancer, energy intake without alcohol, alcohol, sodium (Na), SFAs, fiber intake, and overall dietary patterns ("Healthy" and "Western," derived by principal component analysis; **Supplementary Method 2**). Breast cancer analyses, conducted among women only, were also adjusted for the following covariates: age at menarche, age at first child, number of biological children, baseline menopausal status, and use of oral contraceptive and hormonal treatment for menopause at baseline and during follow-up. Coding for these covariates is indicated in footnotes to the main results table. Specific associations related to sugars from dietary sources and to each sugar type were also adjusted for the total of sugar intakes from all other sources/types than the one studied. For the premenopausal model, women contributed up to their age at menopause at the latest, and for the postmenopausal model, women contributed at the earliest from their age at menopause.

In addition, whenever an association between sugar intake and a cancer location was observed, mediation analyses were performed using the method proposed by Lange et al. (69) to evaluate the mediation of this association by BMI (**Supplementary Table 1**).

A series of sensitivity analyses were performed to assess the robustness of the findings. Further adjustments for specific nutrient and/or food group intakes were tested (omega-3, vitamin D, red/processed meat, ultra-processed foods, fruit and vegetables, dairy products, and seafoods), not adjusting for Na, and SFA was also tested. Further adjustments and stratifications for recognized

risk factors specific to colorectal cancer [i.e., intakes of whole grains, red/processed meat, dairy products (9) and aspirin use (70)] were tested. Other sensitivity analyses were performed based on the main model by excluding cancer cases diagnosed during the first 2 y of each participant's follow-up to challenge reverse causality bias. Models were also tested after restriction of the population study to participants with at least four 24-h dietary records and after excluding participants with dyslipidemia at baseline and prevalent or incident cases of type 2 diabetes (T2D). Associations were tested in different strata of the study population. In particular, stratification by overweight status (BMI <25/BMI ≥25) and adjustment for weight gain during follow-up were tested to investigate whether the observed associations were entirely driven by a weight-related pathway. The association between sugar and cancer risk was also investigated separately in younger and older participants (<45 y/≥45 y). Last, analyses were computed in a model with no exclusion of energy underreporters.

All tests were 2-sided, and $P < 0.05$ was considered statistically significant. The statistical analysis software SAS, version 9.4 (SAS Institute) was used for analyses.

Results

Descriptive characteristics

A total of 101,279 participants (78.7% women, 21.3% men) were included in the analyses. Mean ± SD age at baseline was 42.2 ± 14.5 y. The median number of 24-h dietary records was 5. **Table 1** shows the baseline characteristics of the study population by quartiles of total sugar intake. Compared with the first quartile (unadjusted descriptive comparisons), participants in the highest quartile tended to be younger, more educated, and nonsmokers. They had a lower BMI, were more physically active, and were less likely to have a family history of cancer. They had lower intakes of alcohol and higher intakes of energy, SFAs, Na, and dietary fibers.

Supplementary Figure 4 shows the distribution of total and added sugar intakes in the study population, overall and by sex. Mean ± SD daily intake of sugars was 92.8 ± 33.2 g. Mean contribution of sugars to energy intake was 19.6% (19.9% in women and 18.3% in men), and free sugars contributed to 9.0% of energy intake (9.1% in women and 8.5% in men). Of note, 81.3% of participants exceeded the 5% limit of energy intake from free sugars recommended by the WHO. The relative contribution of each dietary source to sugar intake is shown in **Figure 1** while **Figure 2** displays the contribution of each sugar type. Sucrose accounted for 49.3% of sugar intake, followed by fructose (19.6%) and glucose (17.2%). **Supplementary Figure 5** presents the contribution of the different dietary sources to the intake of each sugar type.

Associations of sugar intake with cancer risk

During follow-up (555,386 person-years, median follow-up time 5.9 y, interquartile range 2.7–8.3 y), 2503 cancer cases were diagnosed (including 323 prostate and 783 breast cancer cases, 324 premenopausal and 459 postmenopausal). Mean ± SD age at diagnosis was 58.9 ± 12.0 y. **Table 2** shows the associations between total and added sugar intakes and cancer risk.

The proportional hazard assumption of the Cox models was met, as well as the linearity assumptions, as illustrated in Supplementary Figures 2 and 3 for sugar intake and breast cancer risk. Sugar intake was associated with increased risk of overall cancer (HR for quartile 4 compared with quartile 1: 1.17; 95% CI: 1.00, 1.37; $P_{trend} = 0.02$). However, this association was mainly driven by breast cancer ($HR_{Q4vs.Q1} = 1.51$; 95% CI: 1.14, 2.00; $P_{trend} = 0.0007$). Indeed, prostate cancer was not associated with sugar intake (Table 2), nor was overall cancer without breast cancer ($HR_{Q4vs.Q1} = 1.03$; 95% CI: 0.85, 1.25; $P_{trend} = 0.6$, data not tabulated). Added sugar intake was associated with increased breast cancer risk ($HR_{Q4vs.Q1} = 1.47$; 95% CI: 1.12, 1.91; $P_{trend} = 0.02$). The associations were stronger for premenopausal breast cancer [$HR_{Q4vs.Q1} = 1.95$; 95% CI: 1.24, 3.06; $P_{trend} = 0.002$ for total sugars and $HR_{Q4vs.Q1} = 1.41$; 95% CI: 0.93, 2.14; $P_{trend} = 0.05$ for added sugars] than for postmenopausal breast cancer, for which similar but non–statistically significant trends were observed (Table 2). No association was detected for lung and obesity-related cancers, and an inverse association was suggested for colorectal cancer and added sugar but was based on a very limited number of cases. In addition, further analyses revealed that this association became nonsignificant when models were specifically adjusted for recognized colorectal cancer risk factors (i.e., aspirin use and red meat, processed meat, whole-grain, and dairy product intakes) (**Supplementary Table 2**). Moreover, the association totally disappeared ($P = 0.5$) when analyses were conducted in participants aged ≥45 years (representing 170 out of 182 colorectal cancer cases).

When focusing on specific sugar types (**Table 3** for breast cancer, **Supplementary Table 3** for other cancers), sucrose intake was associated with increased breast cancer risk ($HR_{Q4vs.Q1} = 1.36$; 95% CI: 1.04, 1.78; $P_{trend} = 0.01$) while no significant association was observed for glucose, fructose, lactose, galactose, and maltose (all $P > 0.1$). However, sum of dairy sugars (i.e., lactose + galactose) was borderline significant ($HR_{Q4vs.Q1} = 1.26$; 95% CI: 1.00, 1.58; $P_{trend} = 0.04$, data not tabulated).

Associations between sugar intake by dietary sources and cancer risk are displayed in **Table 4** for breast cancer and **Supplementary Table 4** for other cancers. In particular, sugars from sugary drinks ($P_{trend} = 0.002$), dairy products ($P_{trend} = 0.01$), milk-based desserts ($P_{trend} = 0.02$), dietary sources except fruit ($P_{trend} = 0.0007$), solid food sources (excluding sugary drinks, $P_{trend} = 0.003$), and free sugars ($P_{trend} = 0.01$) were associated with increased breast cancer risk.

Sensitivity and mediation analyses

Further adjustments, analyses excluding prevalent/incident T2D, and analyses including underenergy reporters did not substantially change the results. Findings were also similar when we excluded cancer cases occurring during the first 2 y of follow-up, prevalent dyslipidemia, and T2D when we restricted the study population to participants with at least four 24-h dietary records and when we conducted stratified analyses, although some associations became non–statistically significant probably due to loss of statistical power in subpopulation categories (**Supplementary Table 5**). Consistently, mediation analyses did

TABLE 1 Baseline characteristics of the study population, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2019 ($n = 101,279$)[1]

		Sex-specific quartiles of sugar intake[2]				
Characteristic	All participants	1	2	3	4	*P*-trend[3]
Number of participants	101,279	25,319	25,320	25,321	25,319	—
Age, mean ± SD, y	42.23 ± 14.45	44.16 ± 14.46	43.31 ± 14.46	41.85 ± 14.44	39.61 ± 14.03	<0.0001
Female sex	79,742 (78.73)	19,935 (78.74)	19,936 (78.74)	19,936 (78.73)	19,935 (78.74)	—
Height, mean ± SD, cm	166.74 ± 8.05	165.80 ± 8.05	166.24 ± 7.97	167.02 ± 7.96	167.90 ± 8.04	<0.0001
BMI, mean ± SD, kg/m^2	23.67 ± 4.46	24.30 ± 4.81	23.69 ± 4.33	23.39 ± 4.20	23.30 ± 4.42	<0.0001
Family history of cancer	37,550 (37.08)	9938 (39.25)	9722 (38.40)	9215 (36.39)	8675 (34.26)	<0.0001
Higher education						
No	17,279 (17.06)	5657 (22.34)	4450 (17.58)	3822 (15.09)	3350 (13.23)	<0.0001
Yes, <2 y	17,311 (17.09)	4496 (17.76)	4238 (16.74)	4253 (16.80)	4324 (17.08)	<0.0001
Yes, ≥2 y	66,689 (65.85)	15,166 (59.90)	16,632 (65.69)	17,246 (68.11)	17,645 (69.69)	<0.0001
Smoking status						
Current	17,516 (17.29)	6109 (24.13)	4167 (16.46)	3766 (14.87)	3474 (13.72)	<0.0001
Former	32,816 (32.40)	8873 (35.04)	8681 (34.29)	8017 (31.66)	7245 (28.61)	<0.0001
Never	50,947 (50.30)	10,337 (40.83)	12,472 (49.26)	13,538 (53.47)	14,600 (57.66)	<0.0001
IPAQ physical activity level[4]						
High	28,154 (27.80)	6876 (27.16)	6986 (27.59)	6915 (27.31)	7377 (29.14)	<0.0001
Moderate	37,587 (37.11)	8898 (35.14)	9406 (37.15)	9790 (38.66)	9493 (37.49)	<0.0001
Low	21,422 (21.15)	5703 (22.52)	5425 (21.43)	5239 (20.69)	5055 (19.97)	<0.0001
Missing	14,116 (13.94)	3842 (15.17)	3503 (13.83)	3377 (13.34)	3394 (13.40)	<0.0001
Number of children, mean ± SD	1.29 ± 1.24	1.37 ± 1.23	1.34 ± 1.23	1.28 ± 1.24	1.17 ± 1.24	<0.0001
Menopausal status, yes	22,555 (28.28)	6492 (32.57)	6084 (30.52)	5505 (27.61)	4474 (22.44)	<0.0001
Use of hormonal treatment for menopause, yes[5]	4011 (5.03)	1051 (5.27)	1117 (5.60)	1009 (5.06)	834 (4.18)	<0.0001
Oral contraception[6]	22,475 (28.18)	5087 (25.52)	5468 (27.43)	5790 (29.04)	6130 (30.75)	<0.0001
Energy intake without alcohol, mean ± SD, kcal/d	1850.25 ± 452.08	1536.69 ± 345.35	1746.12 ± 332.94	1909.52 ± 357.17	2208.69 ± 467.64	<0.0001
Alcohol intake, mean ± SD, g/d	7.75 ± 11.80	9.81 ± 14.41	7.93 ± 11.49	7.16 ± 10.52	6.09 ± 9.95	<0.0001
SFA intake, mean ± SD, g/d	33.29 ± 12.13	28.25 ± 10.26	31.59 ± 10.36	34.31 ± 11.07	38.99 ± 13.83	<0.0001
Sodium intake, mean ± SD, mg/d	2718.87 ± 885.31	2534.77 ± 871.77	2663.64 ± 829.44	2758.92 ± 841.24	2918.17 ± 949.36	<0.0001
Dietary fiber intake, mean ± SD, g/d	19.46 ± 7.20	15.67 ± 5.47	18.58 ± 5.85	20.36 ± 6.45	23.23 ± 8.46	<0.0001
Carbohydrate intake, mean ± SD, g/d	198.65 ± 57.56	148.46 ± 39.12	183.11 ± 36.13	208.53 ± 38.61	254.51 ± 54.29	<0.0001
Total sugar intake, mean ± SD, g/d	92.84 ± 33.21	55.57 ± 12.48	80.68 ± 7.21	99.80 ± 8.94	135.31 ± 27.10	<0.0001
Added sugar intake, mean ± SD, g/d	38.70 ± 23.81	19.48 ± 10.95	31.53 ± 12.98	41.56 ± 15.46	62.23 ± 27.54	<0.0001
Type of sugar, mean ± SD, g/d						
Sucrose	46.20 ± 21.93	25.39 ± 9.58	39.02 ± 9.98	49.85 ± 11.94	70.52 ± 22.37	<0.0001
Fructose	18.37 ± 9.56	11.36 ± 4.95	16.26 ± 5.79	19.76 ± 7.08	26.09 ± 11.94	<0.0001
Glucose	16.16 ± 7.96	10.28 ± 4.26	14.25 ± 4.68	17.23 ± 5.63	22.89 ± 9.86	<0.0001
Lactose	10.45 ± 7.21	7.17 ± 5.42	9.55 ± 6.08	11.25 ± 6.78	13.82 ± 8.49	<0.0001
Maltose	2.37 ± 2.35	2.22 ± 2.98	2.25 ± 2.13	2.37 ± 2.05	2.63 ± 2.10	<0.0001
Galactose	0.22 ± 0.31	0.17 ± 0.28	0.20 ± 0.28	0.23 ± 0.30	0.27 ± 0.36	<0.0001
Sugar intake from sugary food groups, mean ± SD, g/d						
Sugars from fruit	19.98 ± 16.57	11.80 ± 9.34	17.94 ± 11.60	21.77 ± 13.85	28.40 ± 23.23	<0.0001
Sugars from dairy products	8.50 ± 7.63	6.03 ± 6.05	7.93 ± 6.78	9.23 ± 7.48	11.02 ± 8.99	<0.0001
Sugars from desserts	5.55 ± 7.54	3.15 ± 5.15	4.94 ± 6.50	6.08 ± 7.35	8.00 ± 9.61	<0.0001
Sugars from sugary breakfast cereals	1.66 ± 3.99	0.77 ± 2.44	1.39 ± 3.42	1.90 ± 4.12	2.57 ± 5.21	<0.0001
Sugars from cookies, cakes, and pastries	9.72 ± 10.67	5.21 ± 6.18	8.09 ± 7.97	10.47 ± 9.66	15.10 ± 14.41	<0.0001
Sugars from sugary drinks	10.14 ± 13.40	4.45 ± 6.68	7.61 ± 8.98	10.74 ± 11.15	17.76 ± 19.27	<0.0001
Sugars from sugary products	22.60 ± 16.95	11.12 ± 8.57	18.48 ± 10.70	24.54 ± 13.03	36.27 ± 21.25	<0.0001

[1] Values are numbers (percentages) unless stated otherwise. 1 kcal = 4.18 kJ = 0.00418 MJ. IPAQ, International Physical Activity Questionnaire.
[2] Sex-specific quartiles of sugar intake; sex specific cutoffs for quartiles were 78.5, 100.7, and 125.8 g/d in men and 69.0, 87.0, and 107.0 g/d in women.
[3] *P* values for crude comparison between sex-specific quartiles of total sugar intake by ANOVA or χ^2 test where appropriate.
[4] Available for 87,163 participants, categorized into high, moderate, and low categories according to IPAQ guidelines.
[5] Among menopausal women.
[6] Among nonmenopausal women.

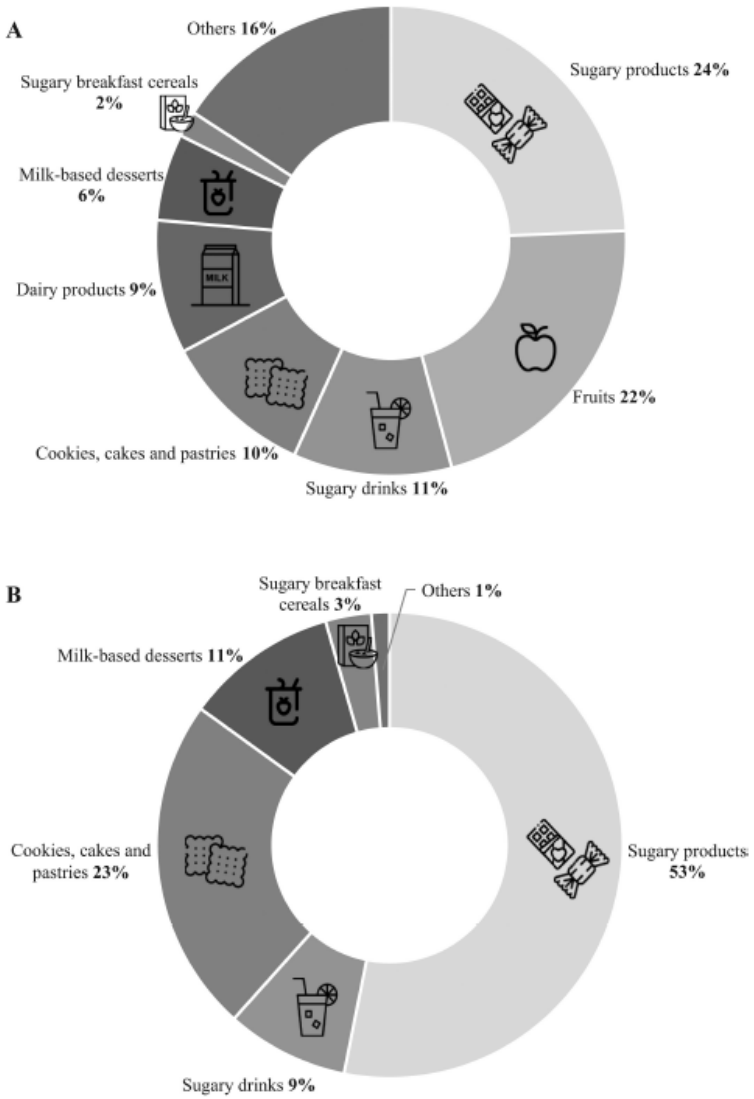


FIGURE 1 Relative contribution of each sugary food group to total and added sugar intake (%), NutriNet-Santé, France, 2009–2019 ($n = 101,279$). (A) Relative contribution of each sugary food group to total sugar intake. (B) Relative contribution of each sugary food group to added sugar intake.

not suggest a strong effect of mediation of the association by BMI (Supplementary Table 1).

Discussion

In this large prospective cohort, sugar intake was associated with increased cancer risk. This association appeared to be mainly driven by breast cancer and remained significant even when weight gain during follow-up was accounted for. More specifically, added sugars, free sugars, sucrose, and sugars from sugary drinks, dairy products, and milk-based desserts were associated with increased breast cancer risk. No association was observed for other sugar sources and types.

In their latest report published in 2018, the WCRF/AICR determined that currently available data were not sufficient to establish any level of evidence regarding sugar intake and cancer risk at any site (9). The link has been considered "limited suggestive" only between pancreatic cancer and foods and beverages containing fructose. In the present study, statistical power was not strong enough to assess this cancer site separately (43 cases diagnosed so far). Results regarding all cancer sites combined were no longer significant when breast cancers were removed from the model. Similar to our findings, previous studies did not identify significant associations between sugars and related exposures and prostate cancer risk (20, 32, 33). Recently, Makarem et al. (10) performed a systematic review and confirmed that so far, prospective evidence that addresses the association

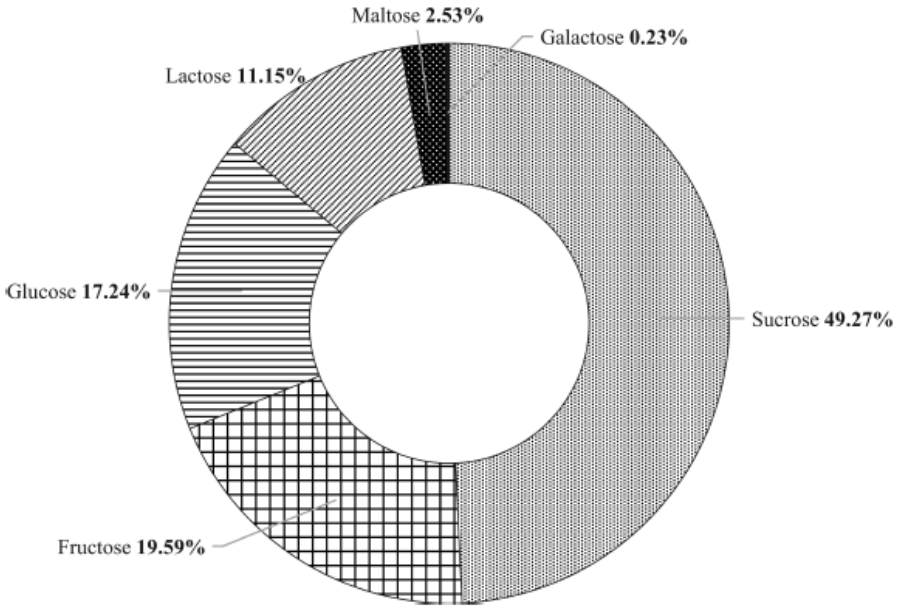


FIGURE 2 Relative contribution of each sugar type to total sugar intake (%), NutriNet-Santé, France, 2009–2019 ($n = 101,279$).

between dietary sugars and site-specific cancer risks was too limited to draw firm conclusions and that additional prospective data were needed. Indeed, a limited number of prospective studies investigated the association between sugar intake and breast cancer risk (20, 28–31). None of them reported significant associations. This discrepancy could be due to a limited number of cases for some studies, the use of FFQs with a lower degree of precision than repeated dietary records or recalls, or lower sugar intakes compared with our study [e.g., mean consumption of 79.8 g/d in the Canadian study (30) compared with 89.7 g/d here]. In addition, 2 studies focused on postmenopausal women only (28, 29). In our study, no association was statistically significant in postmenopausal women, in whom sugar intake was lower compared with their nonmenopausal counterparts (85.7 compared with 91.3 g/d).

As reviewed by Makarem et al. (10), few studies specifically investigated added sugars (10) and suggested increased risks with leukemia (26) and esophageal (26), pleural (26), and pancreatic (13) cancers. In our study, added sugars were positively associated with breast cancer risk and inversely associated with colorectal cancer. To our knowledge, the latter association has been poorly documented. A few studies have observed consistent associations regarding dietary glycemic index/load and colorectal cancer (23, 71–73), and one found that sucrose was associated with decreased risk of proximal colon cancer among women (23). However, our result was based on a very limited number of cases and may be due to an artifact and/or residual confounding by age. Indeed, younger participants had much higher added sugar intakes (median age in quartile 4 of added sugar intake 34.1 y compared with 47.7 y in quartile 1), and as expected, they also had a lower colorectal cancer incidence. Given the limited number of cases for this cancer site, adjustment for age in the models may not have been able to fully counteract this confounding bias, as illustrated by the nonsignificant result among older participants, despite the fact that they accounted for >93% of the 182 colorectal cases (Supplementary Table 2). Moreover, this is consistent with the fact that none of the analyses by sugar types were statistically significant for colorectal cancer risk.

The question of potentially differential effects of different sugar types and/or sources on cancer risk is of interest to guide public health recommendations and policies. To our knowledge, no prospective study investigated sugar intake from different dietary sources (in grams of sugar/d) in relation with breast cancer risk. However, a few cohorts studied the association between a given sugary food group or sugary drink consumption (in grams or milliliters of food or drink/d) and breast cancer risk (20, 29, 35, 46, 47, 49). Evidence is accumulating regarding sugary drinks and breast cancer risk (20, 35, 46, 47), consistent with our results published in 2019 from the NutriNet-Santé cohort (49). In contrast, only 2 studies, based on the Framingham Offspring Cohort (20) and the Melbourne Collaborative Cohort (29), considered sugary food groups other than drinks (e.g., chocolate and cakes, dairy desserts, grain desserts, sugary breakfast snacks) in association with breast cancer risk; no significant association was detected, but statistical power was relatively limited. In the present study, sugars from sugary drinks but also from dietary sources and, more specifically, milk-based desserts and dairy products were all associated with breast cancer risk.

Three studies based on FFQs have investigated the effects of specific sugar types on breast cancer development, and no association was detected (20, 28, 31). In this study, based on a detailed dietary record with >3500 food and beverage items and corresponding food composition table, we observed that sucrose (generally used as table sugar to sweeten coffee/teas, bake cakes/cookies, and by food industries for the preparation

TABLE 2 Association between total and added sugar intake and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2019 ($n = 101,279$)[1]

			Sex-specific quartiles of total[2] and added[3] daily sugar intake				
Cancer site	Exposure		1	2	3	4	*P*-trend
All cancers	Total sugar	Participants/incident cases	25,319/622	25,320/657	25,321/673	25,319/551	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.94, 1.19)	1.17 (1.03, 1.33)	1.17 (1.00, 1.37)	0.02
	Added sugar	Participants/incident cases	25,319/748	25,320/698	25,321/614	25,319/443	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.91, 1.12)	1.05 (0.93, 1.18)	1.05 (0.90, 1.23)	0.4
Breast cancer	Total sugar	Participants/incident cases	19,935/170	19,936/191	19,936/227	19,935/195	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.89, 1.37)	1.43 (1.14, 1.80)	1.51 (1.14, 2.00)	0.0007
	Added sugar	Participants/incident cases	19,935/203	19,936/226	19,936/182	19,935/172	
		HR (95% CI)	1	1.16 (0.95, 1.42)	1.09 (0.87, 1.37)	1.47 (1.12, 1.91)	0.02
Premenopausal breast cancer	Total sugar	Participants/incident cases	15,159/62	15,159/81	15,160/96	15,159/85	
		HR (95% CI)	1	1.31 (0.93, 1.87)	1.75 (1.21, 2.53)	1.95 (1.24, 3.06)	0.002
	Added sugar	Participants/incident cases	15,159/80	15,159/75	15,160/90	15,159/79	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.69, 1.34)	1.27 (0.90, 1.79)	1.41 (0.93, 2.14)	0.05
Postmenopausal breast cancer	Total sugar	Participants/incident cases	6719/99	6719/110	6719/125	6719/125	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.81, 1.43)	1.23 (0.91, 1.65)	1.32 (0.93, 1.89)	0.09
	Added sugar	Participants/incident cases	6719/87	6719/139	6719/111	6719/122	
		HR (95% CI)	1	1.53 (1.16, 2.02)	1.24 (0.92, 1.69)	1.52 (1.08, 2.14)	0.09
Prostate cancer	Total sugar	Participants/incident cases	5384/85	5384/86	5385/83	5384/69	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.70, 1.33)	1.01 (0.70, 1.43)	1.04 (0.66, 1.64)	0.8
	Added sugar	Participants/incident cases	5384/108	5384/91	5385/75	5384/49	
		HR (95% CI)	1	0.87 (0.65, 1.17)	0.85 (0.61, 1.19)	0.82 (0.54, 1.26)	0.3
Colorectal cancer	Total sugar	Participants/incident cases	25,319/57	25,320/62	25,321/36	25,319/27	
		HR (95% CI)	1	1.14 (0.77, 1.68)	0.76 (0.47, 1.24)	0.75 (0.41, 1.39)	0.2
	Added sugar	Participants/incident cases	25,319/72	25,320/54	25,321/40	25,319/16	
		HR (95% CI)	1	0.83 (0.57, 1.21)	0.75 (0.49, 1.17)	0.46 (0.24, 0.88)	0.03
Lung cancer	Total sugar	Participants/incident cases	25,319/43	25,320/32	25,321/28	25,319/19	
		HR (95% CI)	1	0.95 (0.58, 1.55)	1.04 (0.60, 1.83)	1.00 (0.48, 2.06)	0.9
	Added sugar	Participants/incident cases	25,319/46	25,320/36	25,321/23	25,319/17	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.64, 1.59)	0.84 (0.48, 1.47)	1.01 (0.50, 2.03)	0.8
Obesity-related cancers	Total sugar	Participants/incident cases	25,319/340	25,320/350	25,321/349	25,319/273	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.88, 1.21)	1.14 (0.96, 1.36)	1.15 (0.92, 1.43)	0.1
	Added sugar	Participants/incident cases	25,319/439	25,320/384	25,321/297	25,319/192	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.84, 1.12)	0.93 (0.79, 1.10)	0.94 (0.76, 1.16)	0.4

[1]Median follow-up times for overall, breast, and prostate cancers were, respectively, 5.9, 5.8, and 6.0 y. Person-years were, respectively, 555,386, 435,187, and 120,200. Multivariable Cox proportional hazard models were adjusted for (= main model) age (time scale), sex (for overall cancer), BMI (continuous, kg/m^2), height (continuous, cm), physical activity (categorical International Physical Activity Questionnaire variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), educational level (categorical: less than high school degree, <2 y after high school degree, ≥2 y after high school degree), number of 24-h dietary records (continuous), family history of cancer (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), and "Healthy" and "Western" dietary patterns (continuous variables, derived by principal component analysis). 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, nonmenopausal), 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).

[2]Sex specific cutoffs for quartiles of total sugars were 68.99, 87.01, and 107.03 g/d in women (70.04, 88.36, and 108.74 g/d in premenopausal women and 67.27, 84.18, and 102.65 g/d in postmenopausal women) and 78.53, 100.68, and 125.79 g/d in men.

[3]Sex specific cutoffs for quartiles of added sugars were 21.53, 33.96, and 48.83 g/d in women (23.52, 36.38, and 51.63 g/d in premenopausal women and 18.01, 28.37, and 40.86 g/d in postmenopausal women) and 25.10, 39.87, and 58.10 g/d in men. During overall follow-up, 321 competing deaths occurred. Cause-specific HRs (95% CIs) for death in the fourth quartile of total and added sugar intake compared with the first quartile were, respectively, 1.74 (1.14, 2.65), $P_{trend} = 0.01$ and 1.41 (0.94, 2.13), $P_{trend} = 0.08$. During women's follow-up, 152 competing deaths occurred and 931 competing cases of cancers other than breast cancers were diagnosed. Cause-specific HRs (95% CIs) for death in the fourth quartile of total and added sugar intake compared with the first quartile were, respectively, 1.78 (0.97, 3.27), $P_{trend} = 0.01$ and 1.19 (0.64, 2.21), $P_{trend} = 0.5$. Cause-specific HRs (95% CIs) for all cancers except breast in the fourth quartile of simple and added sugar intake compared with the first quartile were, respectively, 1.00 (0.77, 1.29), $P_{trend} = 0.9$ and 0.91 (0.70, 1.17), $P_{trend} = 0.9$. During men's follow-up, 169 competing deaths occurred and 466 competing cases of cancers other than prostate cancers were diagnosed. Cause-specific HRs (95% CIs) for death in the fourth quartile of total and added sugar intake compared with the first quartile were, respectively, 1.72 (0.95, 3.13), $P_{trend} = 0.2$ and 1.71 (0.98, 3.00), $P_{trend} = 0.05$. Cause-specific HRs (95% CIs) for all cancers except prostate in the fourth quartile of total and added sugar intake compared with the first quartile were, respectively, 1.14 (0.78, 1.66), $P_{trend} = 0.4$ and 0.93 (0.65, 1.33), $P_{trend} = 0.7$.

TABLE 3 Association between intake of each sugar type and risk of breast cancer ($n = 79,742$)[1]

Exposure		Quartiles of sugar intake by sugar type[2]				*P*-trend
		1	2	3	4	
Sucrose	Participants/incident cases	19,935/210	19,936/197	19,936/208	19,935/168	
	HR (95% CI)	1	0.95 (0.77, 1.16)	1.19 (0.95, 1.47)	1.36 (1.04, 1.78)	0.01
Glucose	Participants/incident cases	19,935/139	19,936/181	19,936/198	19,935/265	
	HR (95% CI)	1	0.94 (0.74, 1.18)	0.92 (0.72, 1.17)	1.14 (0.87, 1.50)	0.3
Fructose	Participants/incident cases	19,935/145	19,936/176	19,936/229	19,935/233	
	HR (95% CI)	1	0.84 (0.67, 1.06)	0.93 (0.74, 1.18)	0.88 (0.67, 1.16)	0.6
Lactose	Participants/incident cases	19,935/153	19,936/232	19,936/230	19,935/168	
	HR (95% CI)	1	1.40 (1.14, 1.73)	1.46 (1.19, 1.81)	1.21 (0.96, 1.52)	0.1
Galactose	Participants/incident cases	19,935/118	19,936/208	19,936/217	19,935/240	
	HR (95% CI)	1	1.19 (0.94, 1.49)	1.06 (0.84, 1.34)	1.26 (1.00, 1.58)	0.1
Maltose	Participants/incident cases	19,935/170	19,936/200	19,936/210	19,935/203	
	HR (95% CI)	1	1.02 (0.83, 1.26)	1.03 (0.83, 1.27)	1.08 (0.86, 1.35)	0.5

[1]Multivariable Cox proportional hazard models were adjusted for age (time scale), BMI (continuous, kg/m^2), height (continuous, cm), physical activity (categorical International Physical Activity Questionnaire variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), educational level (categorical: less than high school degree, <2 y after high school degree, ≥2 y after high school degree), number of 24-h dietary records (continuous), family history of cancer (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) and "Healthy" and "Western" dietary patterns (continuous variables, derived by principal component analysis), 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, nonmenopausal), 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 sugar intake from the total of all sugar types other than the one studied.

[2]Cutoffs for quartiles were 30.33, 42.10, and 55.92 g/d for sucrose; 10.53, 14.37, and 18.88 g/d for glucose; 11.62, 16.34, and 21.88 g/d for fructose; 5.27, 8.96, and 14.22 g/d for lactose; 0.03, 0.11, and 0.29 g/d for galactose; and 1.10, 1.69, and 2.49 g/d for maltose.

of sugar-sweetened foods and beverages) was the sugar type more specifically associated with breast cancer risk, consistent with the result on added sugars. In this study, sugars from fruit were not associated with cancer risk. We cannot rule out that this could be because sugar may not be causally associated with cancer, and other nutrients/food additives co-consumed with sugar would be responsible for the association. However, another plausible explanation could be that other beneficial components in fruit offset the potential negative effects of sugar or that different types of sugars exert different effects on cancer risk, similar to the metabolic difference between fructose and glucose (74). While positive associations were suggested in rare studies regarding fructose intake and some cancers (10), most studies did not observe any increased risk (12, 17, 18, 20, 22, 28, 31, 37), in line with our findings regarding fructose or sugars from fruit. This point is important to emphasize the consistency and not the opposition of dietary recommendations promoting the consumption of enough fruit and the limitation of sugar intake. Sugars from dairy products (lactose and galactose) have been poorly studied. In the present study, they were borderline significantly associated with breast cancer risk. To our knowledge, only 3 studies (16, 28, 75) investigated their effects on different cancer sites (breast, pancreas, and ovaries): no clear associations were found, except for serous invasive tumors of ovarian cancers (75), for which an increased risk was found among higher lactose consumers from the Nurses' Health Study. Nonetheless, these results have to be considered cautiously since a limited number of cases were available (174 among the 80,326 participants).

High consumption of sugars can lead to an excess of caloric intake, potentially inducing overweight or obesity (9, 76, 77). According to the WCRF/AICR (9), body fatness and weight gain are, in turn, convincing risk factors for postmenopausal breast cancer but probably decrease the risk of premenopausal breast cancer. Thus, a weight gain during follow-up potentially favored by sugar intake is not likely to explain the observed association between sugars and breast cancer risk, since this association was more specifically observed in premenopause. Besides, results remained significant after adjustment for weight gain during follow-up, and mediation analyses did not support a major effect of BMI in the associations. This suggests that other mechanisms could be involved. Even in the absence of weight gain, other mechanisms such as oxidative stress (10), inflammation, and insulin resistance can also be fostered by sugar intake. High sugar intakes elevate postprandial glucose responses, which stimulate the production of pro-oxidant molecules [e.g., peroxinitrite (78)] and induce DNA damage, which increases cancer risk. Consistently, an association between high glycemic index and glycemic load and cancer risk has been suggested (79). Excessive sugar intake can also generate endogenous advanced glycation end products, which are highly reactive metabolites resulting in cytokine secretion and increased markers of oxidative stress production (80). High intakes of refined sugars also result in increased concentration of inflammatory markers (C-reactive protein and IL-6) (10). In turn, inflammation elevates insulin-like growth factor binding protein 1 concentrations and alters gene expression, inducing cell proliferation and differentiation and favoring carcinogenesis (10, 79).

Strengths of this study include its prospective design and its large sample size. Moreover, regular and precise dietary assessments enabled us to accurately estimate sugar intakes and to differentiate sources and types of sugar. Even though residual confounding cannot be entirely ruled out, the models were adjusted for a large range of cofactors. Nevertheless,

TABLE 4 Association between sugar intake from each dietary source and risk of breast cancer, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2019 ($n = 79,742$)[1]

		Quartiles of sugar intake from each dietary source[2]				
Exposure		1	2	3	4	*P*-trend
Sugar from sugary products	Participants/incident cases	19,935/175	19,936/195	19,936/205	19,935/208	
	HR (95% CI)	1	1.01 (0.82, 1.25)	1.05 (0.85, 1.30)	1.14 (0.90, 1.43)	0.3
Sugar from cookies, cakes, and pastries	Participants/incident cases	19,935/182	19,930/231	19,937/228	19,940/142	
	HR (95% CI)	1	1.13 (0.93, 1.38)	1.31 (1.06, 1.61)	1.15 (0.89, 1.49)	0.09
Sugar from drinks	Participants/incident cases	19,933/186	19,929/246	19,946/211	19,934/140	
	HR (95% CI)	1	1.08 (0.89, 1.32)	1.25 (1.02, 1.53)	1.38 (1.09, 1.74)	0.002
Sugar from dairy products	Participants/incident cases	19,935/141	19,936/222	19,936/234	19,935/186	
	HR (95% CI)	1	1.31 (1.06, 1.63)	1.45 (1.17, 1.79)	1.32 (1.05, 1.65)	0.01
Sugar from sugary cereals	Participants/incident cases	57,083/588	7553/93	7553/59	7553/43	
	HR (95% CI)	1	1.21 (0.97, 1.51)	1.10 (0.84, 1.45)	1.14 (0.82, 1.60)	0.2
Sugar from milk-based desserts	Participants/incident cases	31,412/252	16,144/202	16,077/167	16,109/162	
	HR (95% CI)	1	1.06 (0.87, 1.29)	1.12 (0.92, 1.37)	1.29 (1.05, 1.59)	0.02
Sugar from fruit	Participants/incident cases	19,935/118	19,936/171	19,936/239	19,935/255	
	HR (95% CI)	1	0.94 (0.74, 1.20)	1.05 (0.82, 1.33)	1.04 (0.80, 1.36)	0.5
Sugar from all sugary food groups excluding fruit	Participants/incident cases	19,935/195	19,936/229	19,936/181	19,935/178	
	HR (95% CI)	1	1.24 (1.02, 1.52)	1.18 (0.94, 1.49)	1.74 (1.33, 2.28)	0.0007
Sugar from all sugary food groups excluding drinks	Participants/incident cases	19,935/154	19,936/169	19,936/243	19,935/217	
	HR (95% CI)	1	0.96 (0.77, 1.21)	1.38 (1.10, 1.73)	1.33 (1.01, 1.73)	0.003
Free sugars[3]	Participants/incident cases	19,935/208	19,936/224	19,936/180	19,935/171	
	HR (95% CI)	1	1.13 (0.92, 1.37)	1.08 (0.87, 1.36)	1.50 (1.15, 1.96)	0.01

[1]Multivariable Cox proportional hazard models were adjusted for age (time scale), BMI (continuous, kg/m^2), height (continuous, cm), physical activity (categorical International Physical Activity Questionnaire variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), educational level (categorical: less than high school degree, <2 y after high school degree, ≥2 y after high school degree), number of 24-h dietary records (continuous), family history of cancer (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) and "Healthy" and "Western" dietary patterns (continuous variables, derived by principal component analysis), 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, nonmenopausal), 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 sugar intake from all other sources than the one studied.

[2]Cutoffs for quartiles of sugars from sugary foods were 10.24, 18.74, and 29.31 g/d for sugary products; 2.09, 6.83, and 13.76 g/d for cookies, cakes, and pastries; 0.02, 5.65, and 14.64 g/d for sugary drinks; 2.68, 6.83, and 12.54 g/d for dairy products; 0.00, 2.55, and 5.98 g/d for sugary cereals; 0.00, 4.86, and 9.80 g/d for milk-based desserts; 8.63, 16.67, and 26.37 g/d for fruit; 35.33, 51.19, and 69.84 g/d for sugary food groups excluding fruit; 46.44, 61.89, and 79.30 g/d for sugary food groups excluding drinks; and 24.72, 38.53, and 55.08 g/d for free sugars.

[3]Free sugars: added and natural sugars present in fruit juices, fruit juice concentrates, honey, and syrups (1).

several limitations should be acknowledged. First, as in all cohort studies based on the recruitment of volunteer participants, the extrapolation of the findings to the general population should be made with caution. Indeed, participants from the NutriNet-Santé cohort tended to be more health conscious, as reflected by the relatively low mean BMI (23.7 ± 4.5 kg/m^2). Therefore, this raises the question whether the findings can be generalized to heavier individuals, among whom the modest/substantial metabolic disturbances may diminish any effect sugar may have. However, main results (association between sugar intake and breast cancer risk) were similar for overweight and nonoverweight participants. The study subjects were also more likely to have healthier dietary and lifestyle behaviors, be more educated, and have higher socioeconomic and professional status than the overall French population (81). However, compared with data from the nationally representative Third Individual and National Survey on Food Consumption (INCA 3) study (82), mean sugar intakes were similar (95.1 g/d in the INCA 3 study compared with 92.8 g/d in NutriNet-Santé). Even if the multisource approach ascertainment limited misreported or unreported cancer cases, exhaustiveness of cancer case identification cannot be guaranteed. Second, causality cannot be strongly established based on results from a single prospective observational study. However, biologic mechanisms support the plausibility of the associations found in our study (10). In addition, further adjustments, stratification analyses, and restriction of the study population in the different tested models limited confounding bias, and explorations performed in sensitivity analyses also limited potential reverse causality. Third, the limited number of reported cases for some site-specific cancer prevented us from studying the associations for these cancers (e.g., pancreas, liver, cancer). Last, sugar is particularly difficult to assess due to its scattered consumption pattern across foods/snacks. Although the 24-h dietary record instrument has been validated against urinary and plasma biomarkers for various key parameters of the diet (e.g., protein, sodium, vitamin C, fruit, vegetables, fish) (61, 62), no validation was available for sugar intake. However, strong correlation coefficients between sugar intake assessed by these web-based 24-h records and interview by a dietitian were observed: 0.87 (95% CI: 0.79, 0.92) and 0.85 (0.78, 0.90) for men and women, respectively (60). Moreover, in NutriNet-Santé, repeated and nonconsecutive 24-h dietary records were used, increasing the reliability of the measurement.

In conclusion, in this large population-based prospective cohort, higher sugar intake was associated with overall cancer and, more specifically, breast cancer risk, independently of weight gain and weight status. These findings need to be replicated in other large-scale prospective studies (notably involving more overweight/obese participants) and supported by experimental data to clarify underlying mechanisms. Nonetheless, they suggest that sugars may represent a modifiable risk factor for cancer prevention. Globally, the implementation of tax on sugary drinks and foods, as well as other sugar-related policies (e.g., the regulation of food advertising and marketing, the fixation of reference standards limiting sugar content according to product categories), is currently debated. In a context where sugar consumption is increasing in Western countries, and adding to its well-established cardiometabolic detrimental effects, these results contribute to building the evidence base suggesting that public health policies addressing sugar intake should also consider their role in cancer etiology.

We 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); and Fatoumata Diallo, MD, and Roland Andrianasolo, MD (physicians) for their technical contribution to the NutriNet-Santé study.

The authors' responsibilities were as follows—CD, EC, BS, MD, and MT: designed the research; SH, PG, MT, EKG, CJ, CA, and NDP: conducted the research; CD: performed statistical analysis; EC, BS, MD, and MT: supervised statistical analysis; CD: drafted the manuscript; MT: supervised the writing; CD, EC, BS, EKG, CJ, LZ, CA, NDP, PG, SH, PLM, MD, and MT: contributed to the data interpretation and revised each draft for important intellectual content; 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 and is the guarantor; and all authors: read and approved the final manuscript.

References

1. WHO. Guideline: sugars intake for adult and children. [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. Available from: http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=2033879.
2. US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. [Internet]. 8th ed, USDHHS/USDA: Washington, DC; 2015 [cited 2019 Aug 21]. Available from: http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines.
3. Anses. Actualisation des repères du PNNS : établissement de recommandations d'apport en sucres. Maisons-Alfort, France: Anses; 2016.
4. Équipe de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Esen). Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014–2016. Volet Nutrition. Chapitre Consommations alimentaires. [Internet]. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2018. Available from: www.santepubliquefrance.fr.
5. Te Morenga L, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. Am J Clin Nutr 2014;100:65–79.
6. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. Circulation 2016;133:187–225.
7. Schwingshackl L, Neuenschwander M, Hoffmann G, Buyken AE, Schlesinger S. Dietary sugars and cardiometabolic risk factors: a network meta-analysis on isocaloric substitution interventions. Am J Clin Nutr 2020;111(1):187–96.
8. Meier T, Deumelandt P, Christen O, Stangl GI, Riedel K, Langer M. Global burden of sugar-related dental diseases in 168 countries and corresponding health care costs. J Dent Res 2017;96:845–54.
9. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. continuous update project expert report 2018. Recommendations and public health and policy implications. London: WCRF/AICR; 2018.
10. Makarem N, Bandera EV, Nicholson JM, Parekh N. Consumption of sugars, sugary foods, and sugary beverages in relation to cancer risk: a systematic review of longitudinal studies. Annu Rev Nutr 2018;38:17–39.
11. Bao Y, Stolzenberg-Solomon R, Jiao L, Silverman DT, Subar AF, Park Y, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, Michaud DS. Added sugar and sugar-sweetened foods and beverages and the risk of pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Am J Clin Nutr 2008;88:431–40.
12. Meinhold CL, Dodd KW, Jiao L, Flood A, Shikany JM, Genkinger JM, Hayes RB, Stolzenberg-Solomon RZ. Available carbohydrates, glycemic load, and pancreatic cancer: is there a link? Am J Epidemiol 2010;171:1174–82.
13. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. Am J Clin Nutr 2006;84:1171–6.

14. Nöthlings U, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Dietary glycemic load, added sugars, and carbohydrates as risk factors for pancreatic cancer: the Multiethnic Cohort Study. Am J Clin Nutr 2007;86:1495–501.
15. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. J Natl Cancer Inst 2002;94:1293–300.
16. Jiao L, Flood A, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon R. Glycemic index, carbohydrates, glycemic load, and the risk of pancreatic cancer in a prospective cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:1144–51.
17. Silvera SAN, Rohan TE, Jain M, Terry PD, Howe GR, Miller AB. Glycemic index, glycemic load, and pancreatic cancer risk (Canada). Cancer Causes Control 2005;16:431–6.
18. Simon MS, Shikany JM, Neuhouser ML, Rohan T, Nirmal K, Cui Y, Abrams J; Women's Health Initiative. Glycemic index, glycemic load, and the risk of pancreatic cancer among postmenopausal women in the women's health initiative observational study and clinical trial. Cancer Causes Control 2010;21:2129–36.
19. Heinen MM, Verhage BA, Lumey L, Brants HA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Glycemic load, glycemic index, and pancreatic cancer risk in the Netherlands Cohort Study. Am J Clin Nutr 2008;87:970–7.
20. Makarem N, Bandera EV, Lin Y, Jacques PF, 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;11:347–58.
21. Kabat GC, Shikany JM, Beresford SAA, Caan B, Neuhouser ML, Tinker LF, Rohan TE. Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load in relation to colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative. Cancer Causes Control 2008;19:1291–8.
22. Higginbotham S, Zhang Z-F, Lee I-M, Cook NR, Giovannucci E, Buring JE, Liu S; Women's Health Study. Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in the Women's Health Study. J Natl Cancer Inst 2004;96:229–33.
23. Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:138–47.
24. Fedirko V, Lukanova A, Bamia C, Trichopolou A, Trepo E, Nöthlings U, Schlesinger S, Aleksandrova K, Boffetta P, Tjønneland A, 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.
25. Terry PD, Jain M, Miller AB, Howe GR, Rohan TE. Glycemic load, carbohydrate intake, and risk of colorectal cancer in women: a prospective cohort study. J Natl Cancer Inst 2003;95:914–6.
26. Tasevska N, Jiao L, Cross AJ, Kipnis V, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A, Potischman N. Sugars in diet and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. Int J Cancer 2012;130:159–69.
27. 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(10):djw125.
28. Nielsen TG, Olsen A, Christensen J, Overvad K, Tjønneland A. Dietary carbohydrate intake is not associated with the breast cancer incidence rate ratio in postmenopausal Danish women. J Nutr 2005;135:124–8.
29. Giles GG, Simpson JA, English DR, Hodge AM, Gertig DM, Macinnis RJ, Hopper JL. Dietary carbohydrate, fibre, glycaemic index, glycaemic load and the risk of postmenopausal breast cancer. Int J Cancer 2006;118:1843–7.
30. Silvera SAN, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Dietary carbohydrates and breast cancer risk: a prospective study of the roles of overall glycemic index and glycemic load. Int J Cancer 2005;114:653–8.
31. Shikany JM, Redden DT, Neuhouser ML, Chlebowski RT, Rohan TE, Simon MS, Liu S, Lane DS, Tinker L. Dietary glycemic load, glycemic index, and carbohydrate and risk of breast cancer in the Women's Health Initiative. Nutr Cancer 2011;63:899–907.
32. Miles FL, Neuhouser ML, Zhang Z-F. Concentrated sugars and incidence of prostate cancer in a prospective cohort. Br J Nutr 2018;120:703–10.
33. Drake I, Sonestedt E, Gullberg B, Ahlgren G, Bjartell A, Wallström P, Wirfält E. Dietary intakes of carbohydrates in relation to prostate cancer risk: a prospective study in the Malmö Diet and Cancer cohort. Am J Clin Nutr 2012;96:1409–18.
34. 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 Cancer J Clin 2018;68:394–424.
35. Nomura SJO, Dash C, Rosenberg L, Yu J, Palmer JR, Adams-Campbell LL. Adherence to diet, physical activity and body weight recommendations and breast cancer incidence in the Black Women's Health Study. Int J Cancer 2016;139:2738–52.
36. 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.
37. Inoue-Choi M, Robien K, Mariani A, Cerhan JR, Anderson KE. Sugar-sweetened beverage intake and the risk of type I and type II endometrial cancer among postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22:2384–94.
38. Schernhammer ES, Hu FB, Giovannucci E, Michaud DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Sugar-sweetened soft drink consumption and risk of pancreatic cancer in two prospective cohorts. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:2098–105.
39. Mueller NT, Odegaard A, Anderson K, Yuan J-M, Gross M, Koh W-P, Pereira MA. Soft drink and juice consumption and risk of pancreatic cancer: the Singapore Chinese Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:447–55.
40. Navarrete-Muñoz EM, Wark PA, Romaguera D, Bhoo-Pathy N, Michaud D, Molina-Montes E, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault M-C, 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.
41. Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, Overvad K, Tjønneland A, Hansen L, Boutron-Ruault M-C, et al. Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. Eur J Nutr 2016;55:7–20.
42. 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;144:2041–9.
43. Zamora-Ros R, Béraud V, Franceschi S, Cayssials V, Tsilidis KK, Boutron-Ruault M-C, Weiderpass E, Overvad K, Tjønneland A, Eriksen AK, 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. Int J Cancer 2018;142:449–59.
44. 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. Am J Clin Nutr 2012;96:1419–28.
45. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH, Sacks F, Steffen LM, Wylie-Rosett J; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Epidemiology and Prevention. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2009;120:1011–20.
46. 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(9):1618–26.
47. Romanos-Nanclares A, Toledo E, Gardeazabal I, Jiménez-Moleón JJ, Martínez-González MA, Gea A. Sugar-sweetened beverage consumption and incidence of breast cancer: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. Eur J Nutr 2019;58(7):2875–86.
48. Genkinger JM, Li R, Spiegelman D, Anderson KE, Albanes D, Bergkvist L, Bernstein L, Black A, van den Brandt PA, English DR, 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 Prevent 2012;21:305–18.
49. Chazelas E, Srour B, Desmetz E, Kesse-Guyot E, Julia C, Deschamps V, Druesne-Pecollo N, Galan P, Hercberg S, Latino-Martel P, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. BMJ 2019;366:l2408.
50. 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.

51. Wang J, Lee I-M, Tworoger SS, Buring JE, Ridker PM, Rosner B, Hankinson SE. 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.
52. 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;33:2477–83.
53. Barrio-Lopez MT, Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Montero A, Beunza JJ, Zazpe I, Bes-Rastrollo M. Prospective study of changes in sugar-sweetened beverage consumption and the incidence of the metabolic syndrome and its components: the SUN cohort. Br J Nutr 2013;110:1722–31.
54. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, Touvier M, Galan P. 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.
55. Kesse-Guyot E, Andreeva V, Castetbon K, Vernay M, Touvier M, Mejean C, Julia C, Galan P, Hercberg S. Participant profiles according to recruitment source in a large web-based prospective study: experience from the Nutrinet-Sante study. J Med Internet Res 2013;15:e205.
56. Vergnaud AC, Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Sante study. Int J Public Health 2011;56(4):407–17.
57. Lassale C, Peneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Sante study. J Med Internet Res 2013;15:e152.
58. Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. Eur J Epidemiol 2010;25:287–96.
59. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc 2003;35:1381–95.
60. Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. 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.
61. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, Faure P, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. 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.
62. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, Faure P, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. Validation of a web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. Br J Nutr 2015;113:953–62.
63. le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, Monteiro P, Valeix P, Rolland M, Potier De Courcy G, Christides JP, Cherouvrier F, Galan P, et al. Validation du Manuel-photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. Cah Nutr Diet 1996;31:158–64.
64. Etude NutriNet-Santé. Table de composition des aliments. Paris (France): Economica; 2013.
65. 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.
66. WHO. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
67. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. Stat Med 2010;29:1037–57.
68. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, Wood AM, Carpenter JR. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. BMJ 2009;338:b2393.
69. Lange T, Vansteelandt S, Bekaert M. A simple unified approach for estimating natural direct and indirect effects. Am J Epidemiol 2012;176:190–5.
70. Qiao Y, Yang T, Gan Y, Li W, Wang C, Gong Y, Lu Z. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. BMC Cancer [Internet] 2018;18:288. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5851082/.
71. Sieri S, Agnoli C, Pala V, Grioni S, Brighenti F, Pellegrini N, Masala G, Palli D, Mattiello A, Panico S, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and cancer risk: results from the EPIC-Italy study. Sci Rep 2017;7:1–8.
72. Strayer L, Jacobs DR, Schairer C, Schatzkin A, Flood A. Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load and the risk of colorectal cancer in the BCDDP cohort. Cancer Causes Control 2007;18:853–63.
73. Weijenberg MP, Mullie PFF, Brants HAM, Heinen MM, Goldbohm RA, Brandt PA. Dietary glycemic load, glycemic index and colorectal cancer risk: Results from the Netherlands Cohort Study. Int J Cancer 2008;122:620–9.
74. Pepin A, Stanhope KL, Imbeault P. Are fruit juices healthier than sugar-sweetened beverages? A review. Nutrients [Internet] 2019;11(5):1006. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566863/.
75. Fairfield KM, Hunter DJ, Colditz GA, Fuchs CS, Cramer DW, Speizer FE, Willett WC, Hankinson SE. A prospective study of dietary lactose and ovarian cancer. Int J Cancer 2004;110:271–7.
76. 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.
77. Popkin BM, Hawkes C. The sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends and policy responses for diabetes prevention. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:174–86.
78. Buyken AE, Goletzke J, Joslowski G, Felbick A, Cheng G, Herder C, Brand-Miller JC. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. Am J Clin Nutr 2014;99:813–33.
79. Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Autier P, Boyle P. Relation between breast cancer and high glycemic index or glycemic load: a meta-analysis of prospective cohort studies. Crit Rev Food Sci Nutr 2016;56:152–9.
80. Turner DP. Advanced glycation end-products: a biological consequence of lifestyle contributing to cancer disparity. Cancer Res 2015;75:1925–9.
81. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Sante e-cohort with French census data: the issue of volunteer bias revisited. J Epidemiol Community Health 2015;69:893–8.
82. Anses. Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3 (INCA 3). Maisons-Alfort, France: Anses: French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety; 2017.

Total and added sugar intakes, sugar types and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort

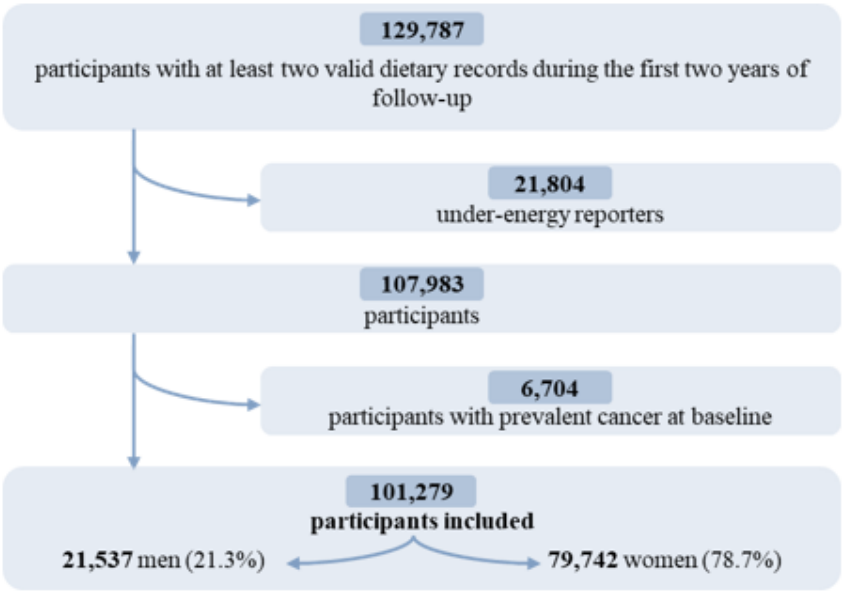
Charlotte Debras et al.

Online Supplementary Material

Supplementary Method 1: Methodology for identification of under-energy reporting

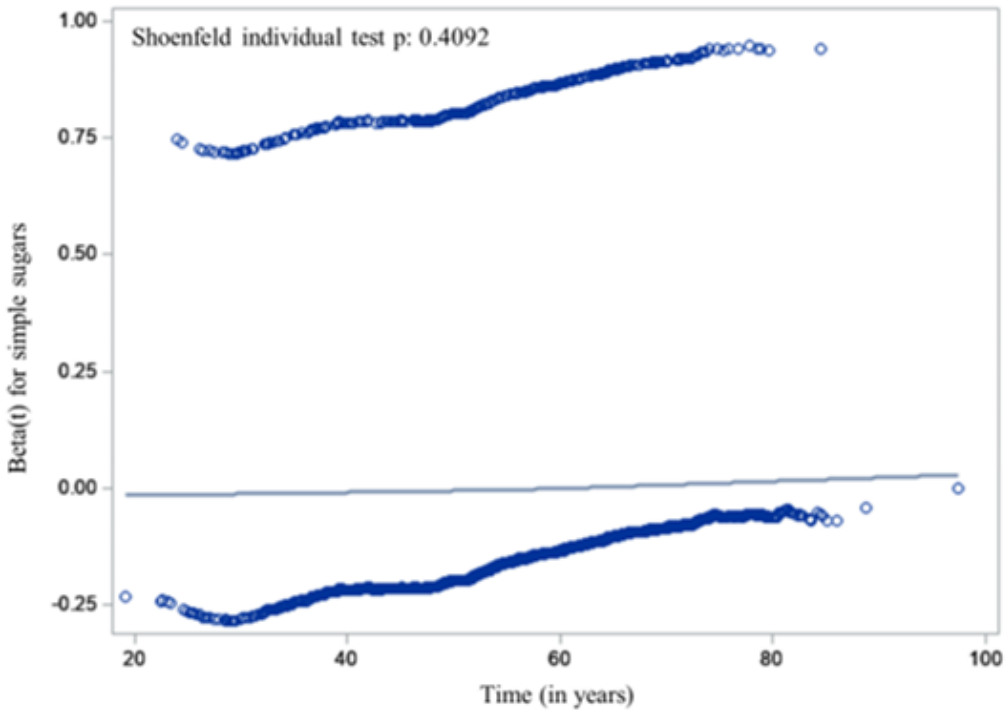
Energy under-reporting was identified using Black's method (1,2) based on the original method developed by Goldberg et al. (3), relying on the hypothesis that energy expenditure and intake, when weight is stable, are equal. Black's equations are based on an estimate of the person's basal metabolic rate (BMR) calculated via Schofield's equations (4) 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/intervariabilities 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 this study 21,804 participants (corresponding to 16.8% of the subjects) were considered as under-energy reporters and were excluded from the study. This proportion of under-reporters is common, for instance in the nationally representative INCA 3 study conducted in 2016 by the French Food Safety Agency (5) 18% of adults participants were identified as under-reporters using the Black method.

Supplementary Figure 1: Flowchart for the selection of the study population, NutriNet-Santé cohort, 2009-2019

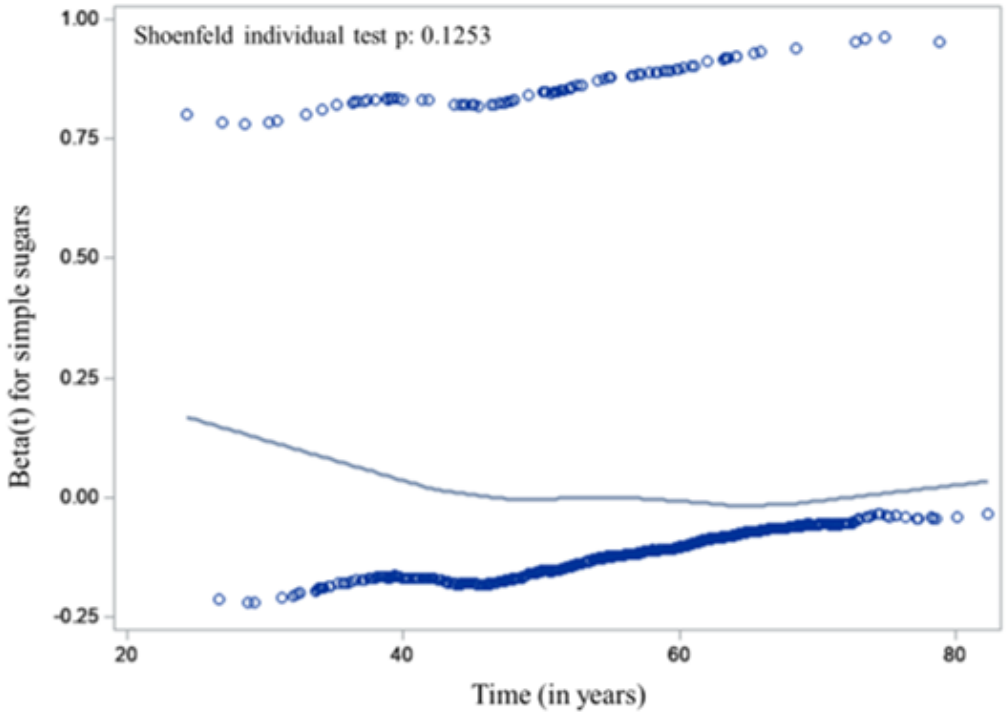


Supplementary Figure 2: Proportional hazard assumption testing using rescaled Schoenfeld-type residuals

Supplementary Figure 2.A: Fit plot for rescaled Schoenfeld-type residuals for sugar intake and overall cancer risk

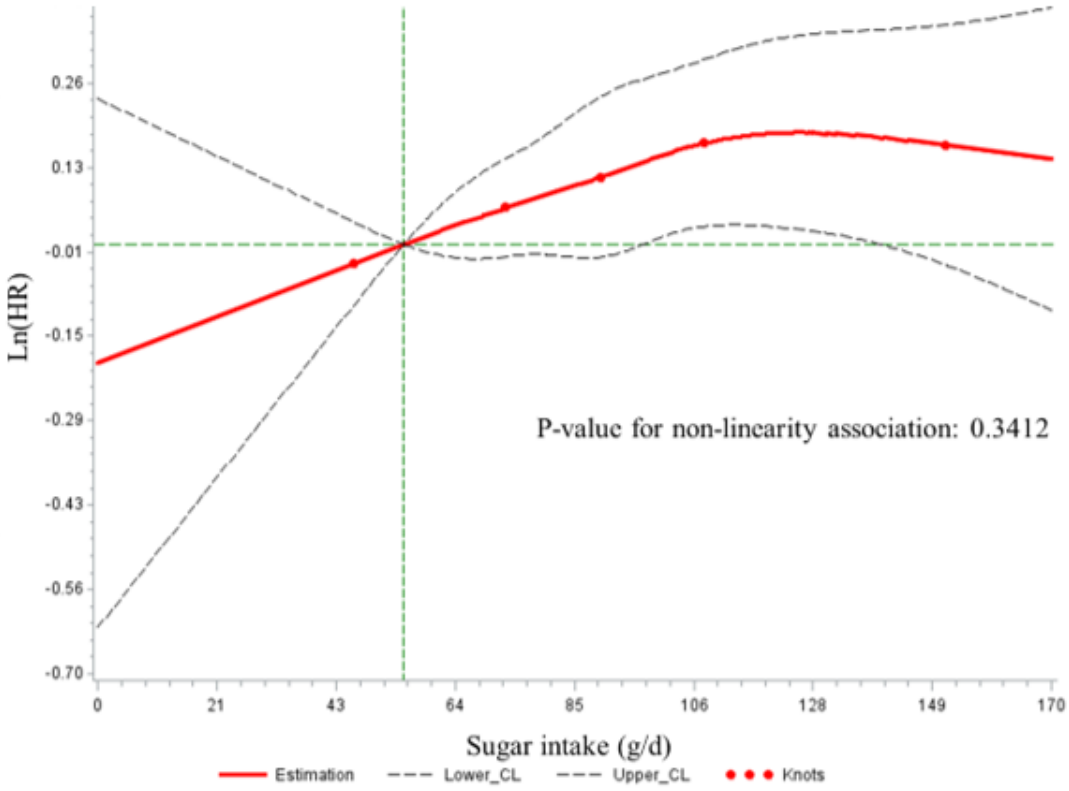


Supplementary Figure 2.B: Fit plot for rescaled Schoenfeld-type residuals for sugar intake and breast cancer risk

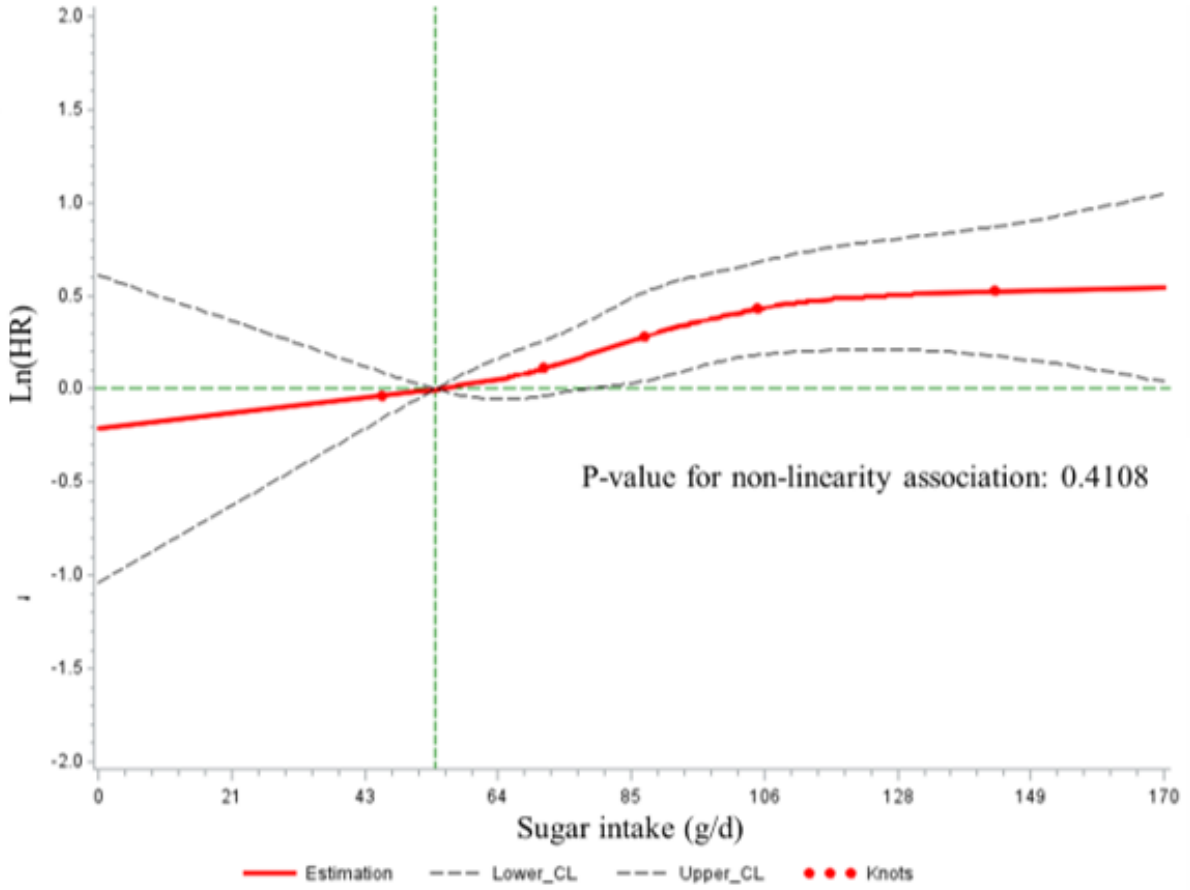


Supplementary Figure 3: Spline plot for the linearity assumption of the association between sugar intake and overall and breast cancer risk using Restricted Cubic Spline (RCS) SAS Macro® **(6)**

Supplementary Figure 3.A: Association between sugar intake and overall cancer risk using RCS with 5 knots



Supplementary Figure 3.B: Association between sugar intake and breast cancer risk using RCS with 5 knots



Supplementary Table 1: Association between sugar intake and cancer risk – mediation analysis by BMI, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2019 (*n*=101,279)

	Sex-specific quartiles of total and added daily sugar intake[1]			
Cancer site	1	2	3	4
All cancers				
Participants	25,319	25,320	25,321	25,319
Incident cases	622	657	673	551
Direct effect HR (95% CI)	1.00	1.05 (0.99 to 1.12)	1.17 (1.10 to 1.25)	1.17 (1.08 to 1.27)
Indirect effect through weight status[2]	1.00	1.00 (0.94 to 1.05)	0.99 (0.94 to 1.05)	0.99 (0.94 to 1.05)
Total effect	1.00	1.05 (0.94 to 1.18)	1.17 (1.03 to 1.33)	1.16 (0.99 to 1.36)
Proportion of the total effect mediated by the weight status		-8.10%	-5.02%	-5.92%
Breast cancer				
Participants	19,935	19,936	19,936	19,935
Incident cases	170	191	227	195
Direct effect HR (95% CI)	1.00	1.09 (0.98 to 1.22)	1.42 (1.26 to 1.60)	1.50 (1.30 to 1.73)
Indirect effect through weight status[2]	1.00	1.00 (0.91 to 1.10)	1.00 (0.90 to 1.10)	1.00 (0.90 to 1.10)
Total effect	1.00	1.10 (0.89 to 1.37)	1.43 (1.14 to 1.80)	1.51 (1.14 to 2.00)
Proportion of the total effect mediated by the weight status		-0.22%	-0.58%	-0.48%

HR: Cause-specific hazard ratios, CI: Confidence Interval.

Median follow-up time for overall and breast cancers were, respectively, 5.9 and 5.8 years. Person years were, respectively, 555,386 and 435,187.

Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for (=main model) age (time scale), sex (for overall cancer), body mass index (continuous, kg/m^2), height (continuous, cm), physical activity (categorical IPAQ variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), educational level (categorical: less than high school degree, less than two years after high school degree, two and more years after high school degree), number of 24-hour dietary records (continuous), family history of cancer (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) and "Healthy" and "Western" dietary patterns (continuous variables, derived by principal component analysis).

Breast cancer models were additionally adjusted for: age at menarche (categorical: < 12 years old, ≥ 12 years old), age at first child (categorical: no child, before 30 years, 30 years and older), 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).

[1]Sex specific cut-offs for quartiles of total sugars were 68.99, 87.01 and 107.03 g/d in women and 78.53, 100.68 and 125.79 g/d in men.

Sex specific cut-offs for quartiles of added sugars were 21.53, 33.96 and 48.83 g/d in women and 25.10, 39.87 and 58.10 g/d in men.

[2]Analyses of mediation through weight status (normal-weight, overweight, obese) conducted using the method proposed by Lange et al. (7)

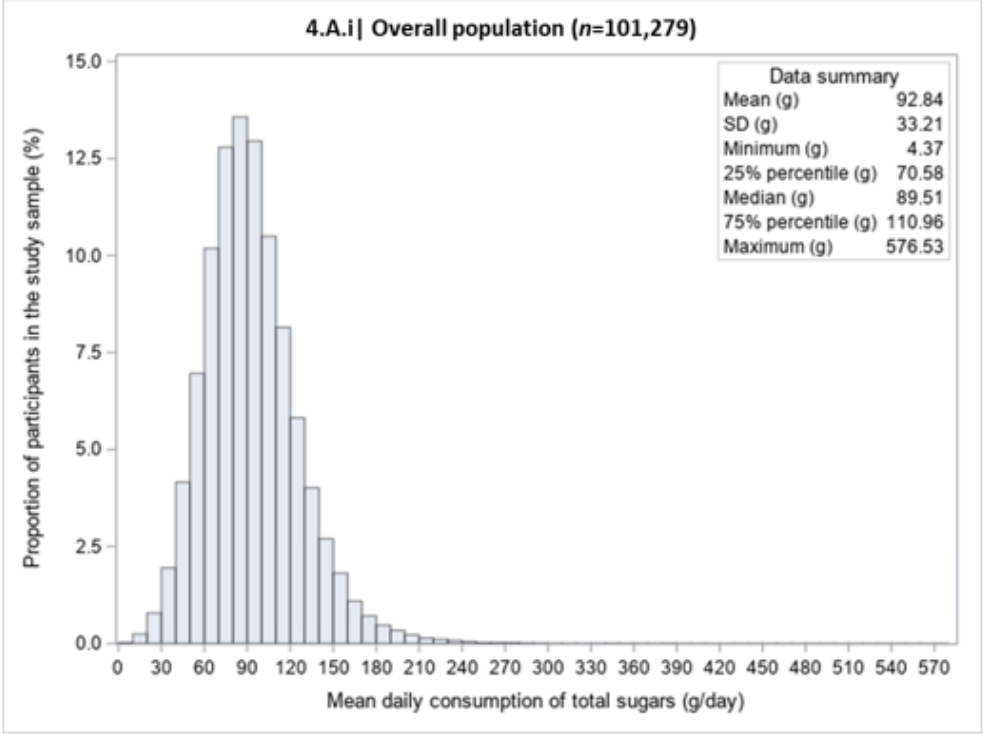
Supplementary Method 2: Method for deriving dietary patterns by Principal Component Analysis and corresponding factor loadings

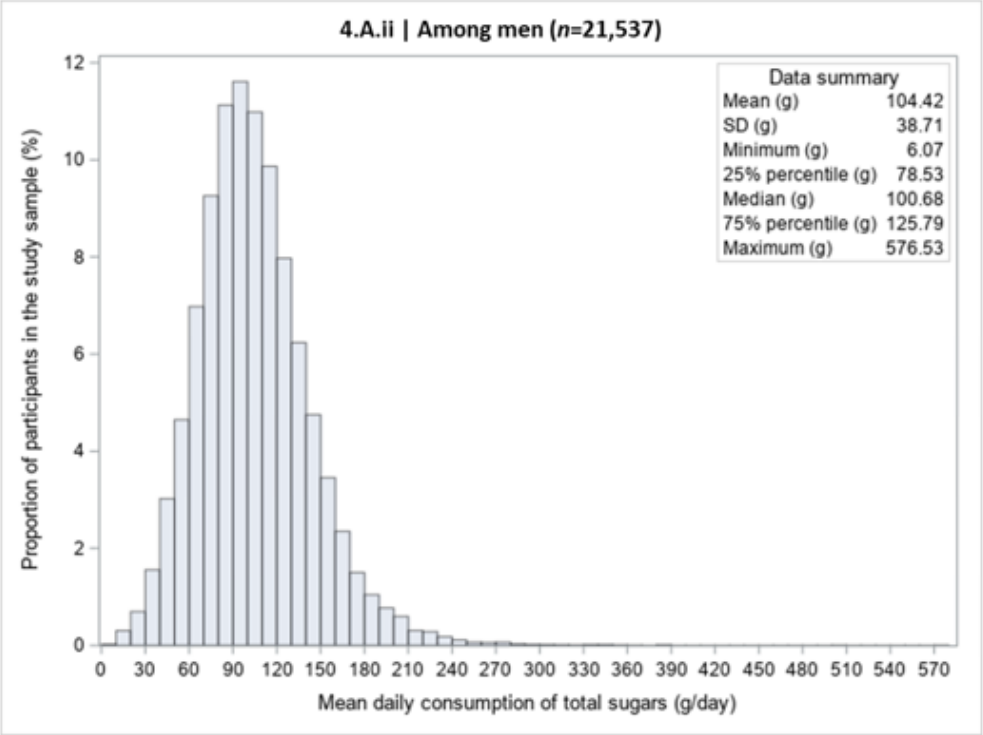
Dietary patterns were produced from principal-components analysis based on 20 predefined food groups, using the SAS "Proc Factor" procedure. This factor analysis forms linear combinations of the original food groups, grouping together correlated variables. Coefficients defining these linear combinations are called factor loadings. A positive factor loading means that the food group is positively associated with the factor, whereas a negative loading reflects an inverse association with the factor. For interpreting the factor, foods with a coefficient under -0.25 or over 0.25 were considered. Factors were then rotated by orthogonal transformation using the SAS "Varimax" option to maximize the independence (orthogonality) of retained factors and obtain a simpler structure for easier interpretation. In determining the number of factors retain, eigenvalues greater than 1.25, the scree test (with values being retained at the break point between components with large eigenvalues and those with small eigenvalues on the scree plot), and the interpretability of the factors were considered. For each subject, a factor score for each pattern was computed by summing observed consumption from all food groups, weighted by the food group factor loadings. The factor score measures the conformity of an individual's diet to the given pattern. Labeling was descriptive, based on foods most strongly associated with the dietary patterns. The 'Healthy' pattern (explaining 10.7% of the variance) was characterized by higher intakes of fruits, vegetables, soups and broths, unsweetened soft drinks and whole grains. The 'Western' pattern (explaining 7.7% of the variance) was characterized by higher intakes of fat and sauces, alcohol, meat and starchy foods. These patterns were introduced into the models to reflect the overall pattern of food consumption of the participants.

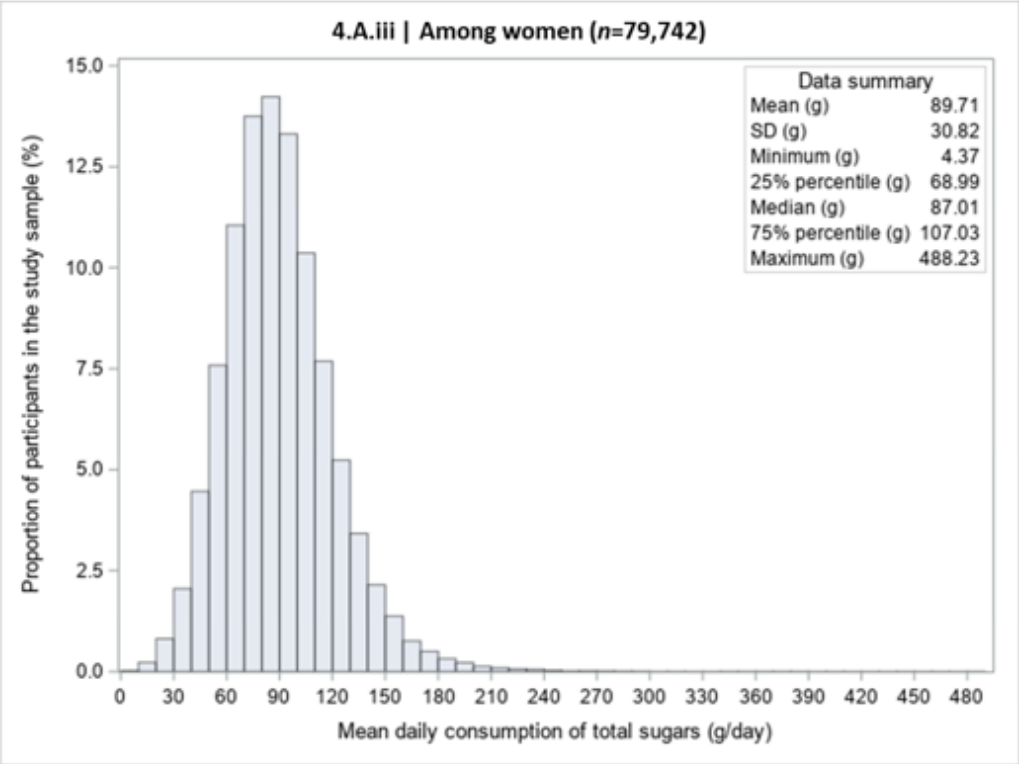
	Factor loadings	
	'Healthy' Pattern	'Western' Pattern
Alcoholic drinks	-0.133277	0.353153
Breakfast cereals	0.116896	-0.243968
Cakes and biscuits	-0.286360	-0.010026
Dairy products	0.079645	-0.012452
Eggs	0.117015	0.059990
Fats and sauces	0.035011	0.667740
Fish and seafood	0.292119	0.125929
Fruit	0.517207	0.046517
Meat	-0.279305	0.404238
Pasta and rice	-0.299307	0.429694
Potatoes and tubers	-0.012724	0.500089
Poultry	-0.055723	0.088790
Processed meat	-0.338193	0.270663
Pulses	0.303690	0.015773
Soups and broths	0.390139	0.291322
Sugar and confectionery	-0.120684	0.126217
Sweetened soft drinks	-0.423675	-0.014394
Unsweetened soft drinks	0.375867	0.180510
Vegetables	0.689052	0.276493
Whole grains	0.561902	-0.072701

Supplementary Figure 4: Distribution of total and added sugar intake, NutriNet-Santé, France, 2009-2019 (n=101,279)

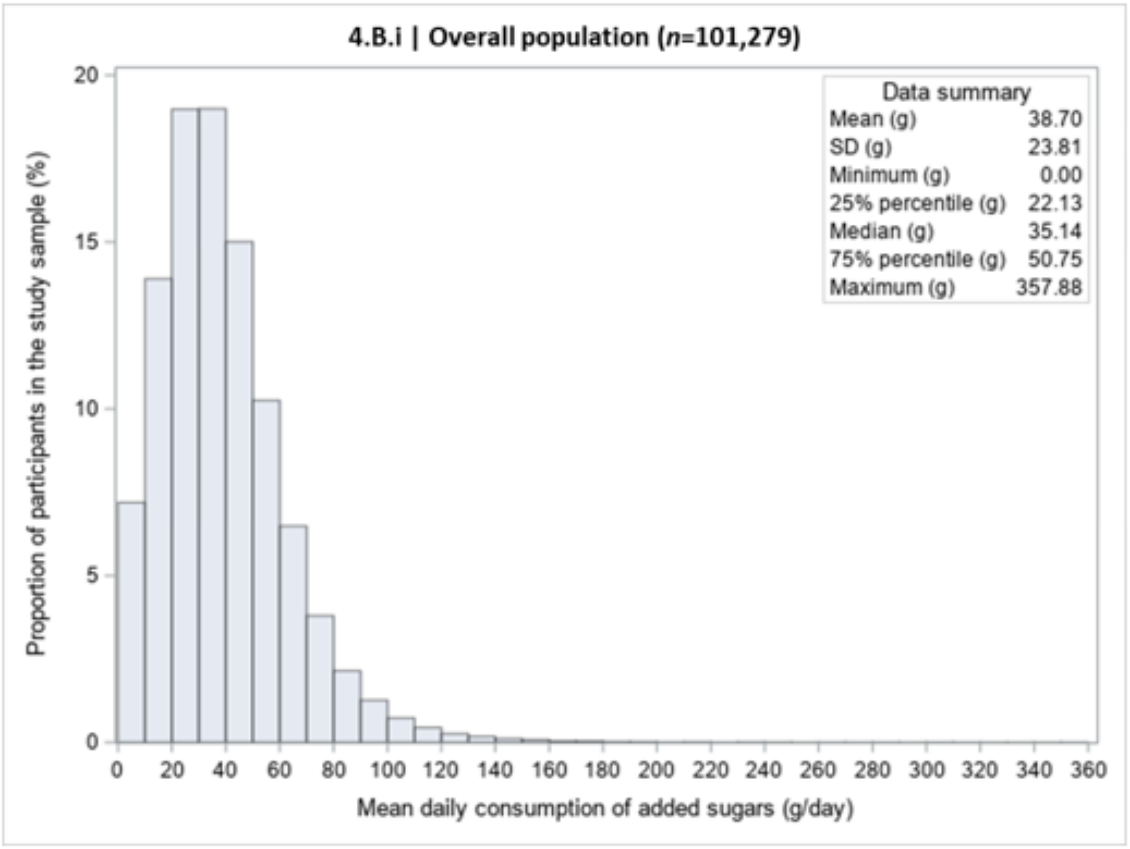
Supplementary Figure 4.A: Distribution of total sugar intake, NutriNet-Santé, France, 2009-2019

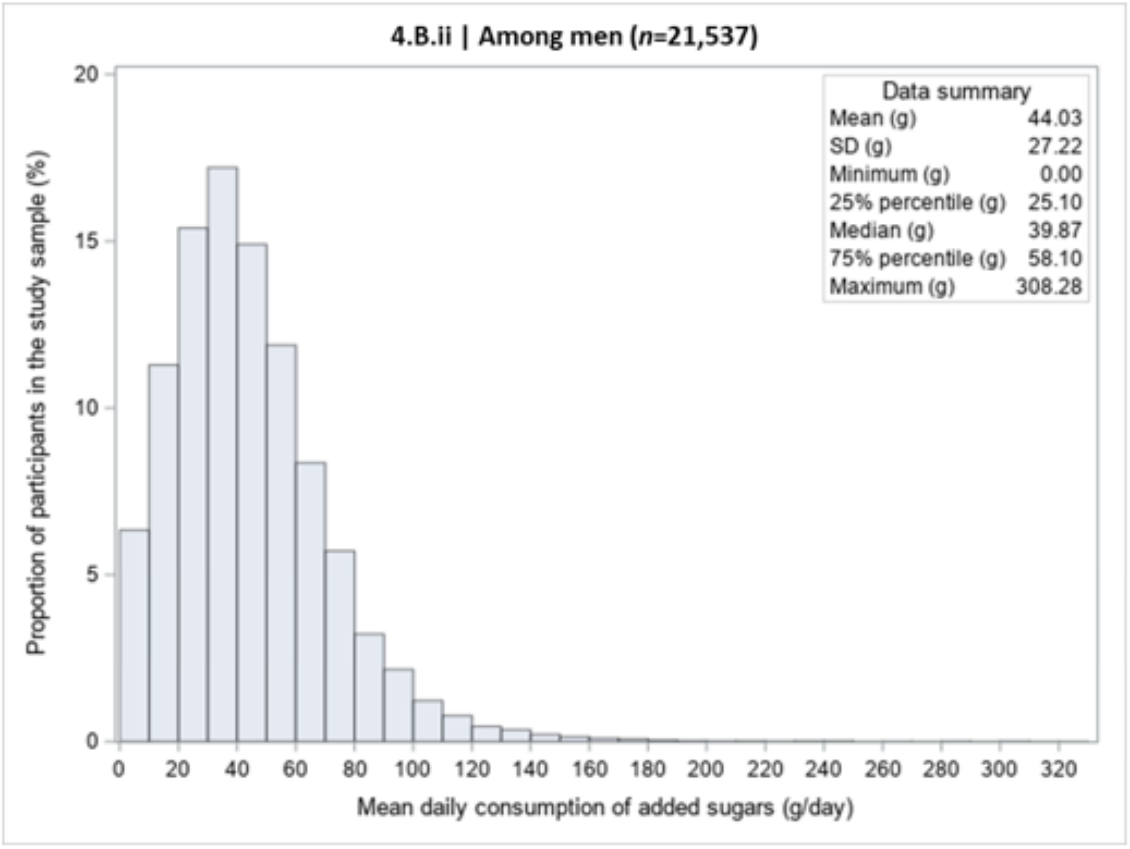


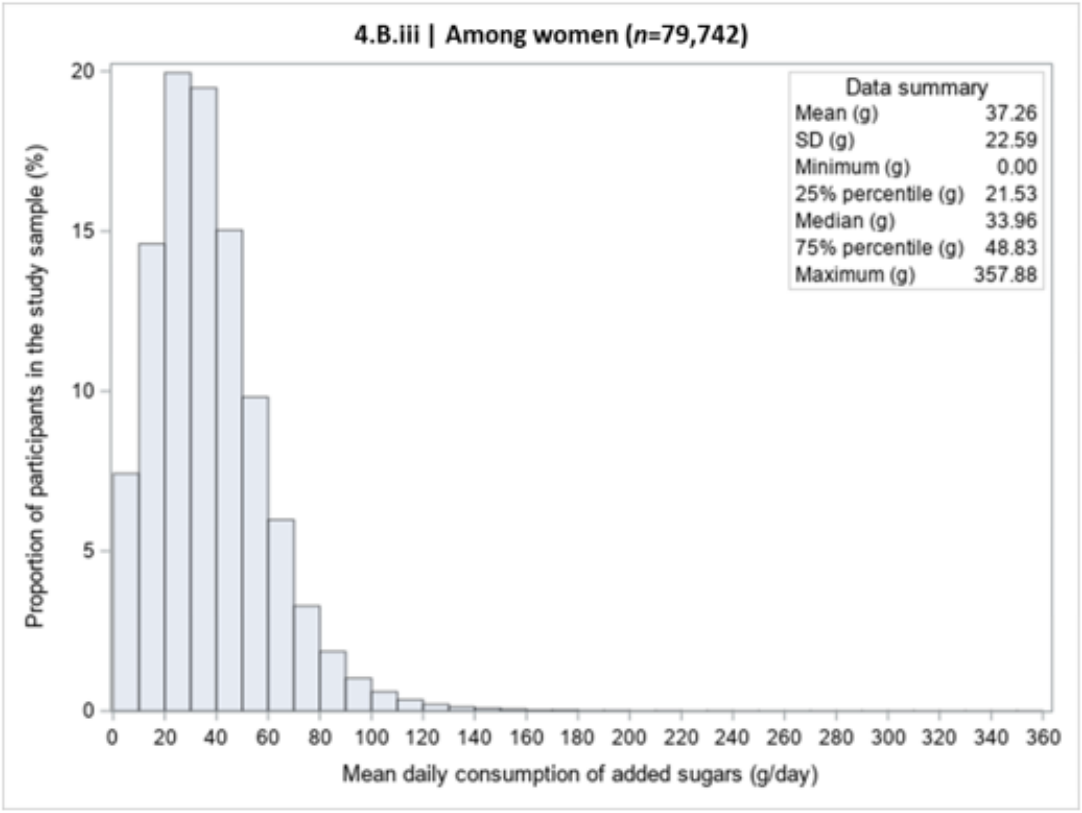



4.A.iii | Among women (n=79,742)
Data summary
Mean (g) 89.71
SD (g) 30.82
Minimum (g) 4.37
25% percentile (g) 68.99
Median (g) 87.01
75% percentile (g) 107.03
Maximum (g) 488.23
Proportion of participants in the study sample (%)
15.0
12.5
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
0 30 60 90 120 150 180 210 240 270 300 330 360 390 420 450 480
Mean daily consumption of total sugars (g/day)

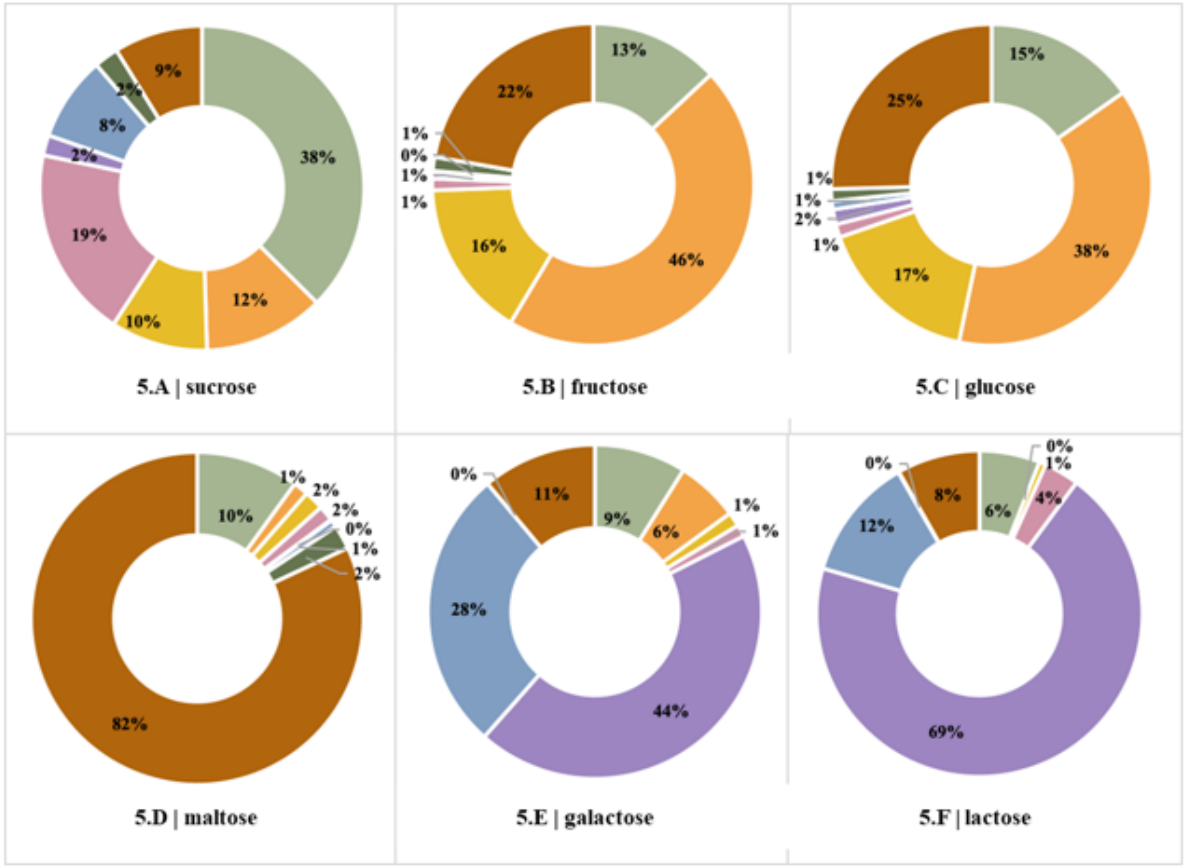
Supplementary Figure 4.B: Distribution of added sugar intake, NutriNet-Santé, France, 2009-2019






4.B.iii | Among women (n=79,742)
Data summary
Mean (g) 37.26
SD (g) 22.59
Minimum (g) 0.00
25% percentile (g) 21.53
Median (g) 33.96
75% percentile (g) 48.83
Maximum (g) 357.88
Proportion of participants in the study sample (%)
0
5
10
15
20
0 20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360
Mean daily consumption of added sugars (g/day)

Supplementary Figure 5: Relative contribution of sugary food groups to each sugar type intake (%), NutriNet-Santé, France 2009-2019 (*n*=101,279)



Supplementary Table 2: Association between added sugar intake and risk of colorectal cancers, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2019 (n=101,279) – sensitivity analyses

		Sex specific quartiles of added sugar intake[1]				
Model		1	2	3	4	P-*trend*
a	Participants/Incident cases	25,319 / 72	25,320 / 54	25,321 / 40	25,319 / 16	
	HR (95% CI)	1	0.86 (0.59, 1.25)	0.80 (0.52, 1.25)	0.50 (0.26, 0.96)	0.06
b	Participants/Incident cases	25,319 / 72	25,320 / 54	25,321 / 40	25,319 / 16	
	HR (95% CI)	1	0.87 (0.60, 1.26)	0.81 (0.52, 1.26)	0.51 (0.26, 0.97)	0.06
c	Participants/Incident cases	18,082 / 40	18,083 / 29	18,083 / 22	18,082 / 10	
	HR (95% CI)	1	0.72 (0.44, 1.18)	0.61 (0.34, 1.09)	0.37 (0.16, 0.85)	0.02
d	Participants/Incident cases	7,237 / 31	7,237 / 25	7,238 / 17	7,237 / 8	
	HR (95% CI)	1	1.06 (0.60, 1.86)	0.95 (0.48, 1.88)	0.83 (0.32, 2.16)	0.7
e	Participants/Incident cases	12,659 / 29	12,661 / 21	12,661 / 18	12,659 / 4	
	HR (95% CI)	1	1.18 (0.64, 2.16)	1.47 (0.72, 2.98)	0.58 (0.17, 1.96)	1
f	Participants/Incident cases	12,659 / 39	12,660 / 35	12,660 / 19	12,660 / 17	
	HR (95% CI)	1	0.86 (0.53, 1.39)	0.48 (0.27, 0.88)	0.53 (0.26, 1.06)	0.02
g	Participants/Incident cases	24,798 / 71	24,799 / 48	24,799 / 37	24,799 / 14	
	HR (95% CI)	1	0.74 (0.50, 1.08)	0.70 (0.45, 1.10)	0.42 (0.21, 0.83)	0.01
h	Participants/Incident cases	10,657 / 51	10,658 / 48	10,659 / 39	10,658 / 32	
	HR (95% CI)	1	0.99 (0.66, 1.50)	0.86 (0.54, 1.36)	0.84 (0.48, 1.47)	0.5

Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for (=model a) age (time scale), sex, body mass index (continuous, kg/m^2), height (continuous, cm), physical activity (categorical IPAQ variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), educational level (categorical: less than high school degree, less than two years after high school degree, two and more years after high school degree), number of 24h-dietary records (continuous), family history of cancer (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/d), alcohol intake (continuous, g/d), "Healthy" and "Western" dietary patterns (continuous variables, derived by principal component analysis), wholegrains (g/d, continuous), red meat (g/d, continuous), processed meat (g/d, continuous) and dairy products (g/d, continuous) intakes and aspirin use (categorical: yes, no).

[1]Sex specific cut-offs for quartiles of added sugars, among all participants, were 21.53, 33.96 and 48.83 g/d in women and 25.10, 39.87 and 58.11 g/d in men.

Model b: model a, not adjusted for BMI.
Model c: model a, with restriction of the study population to participants with BMI <25kg/m².
Model d: model a, with restriction of the study population to participants with BMI ≥25kg/m².
Model e: model a, with restriction of the study population to participants with a healthy dietary pattern below the median.
Model f: model a, with restriction of the study population to participants with a healthy dietary pattern above the median.
Model g: model a, excluding participants with prevalent or incident type-2-diabetes.
Model h: model a, with restriction of the study population to participants aged 45 years or older.

Supplementary Table 3: Association between the type of sugar and risk of overall, premenopausal breast, postmenopausal breast, prostate, colorectal, lung and obesity-related cancers, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2019 (*n*=101,279)

			Sex specific quartiles[1]				
Cancer site	Exposure		1	2	3	4	*P*-trend
All cancers	Sucrose	Participants/Incident cases	25,319/733	25,320/680	25,321/641	25,319/449	
		HR (95% CI)	1	0.99 (0.89, 1.10)	1.11 (0.98, 1.25)	1.11 (0.95, 1.29)	0.07
	Glucose	Participants/Incident cases	25,319/453	25,320/632	25,321/674	25,319/744	
		HR (95% CI)	1	1.04 (0.92, 1.18)	1.02 (0.89, 1.17)	1.08 (0.92, 1.27)	0.4
	Fructose	Participants/Incident cases	25,319/461	25,320/597	25,321/708	25,319/737	
		HR (95% CI)	1	0.95 (0.84, 1.08)	1.00 (0.87, 1.14)	1.00 (0.85, 1.16)	0.8
	Lactose	Participants/Incident cases	25,319/582	25,320/665	25,321/684	25,319/572	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.96, 1.21)	1.17 (1.05, 1.31)	1.11 (0.98, 1.25)	0.04
	Galactose	Participants/Incident cases	25,319/449	25,320/653	25,321/721	25,319/680	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.91, 1.17)	1.02 (0.91, 1.16)	1.05 (0.93, 1.19)	0.5
	Maltose	Participants/Incident cases	25,319/565	25,320/640	25,321/718	25,319/580	
		HR (95% CI)	1	0.99 (0.88, 1.11)	1.05 (0.93, 1.18)	0.93 (0.82, 1.06)	0.5
Premenopausal breast cancer	Sucrose	Participants/Incident cases	15,159/73	15,159/79	15,160/90	15,159/82	
		HR (95% CI)	1	1.14 (0.82, 1.59)	1.47 (1.03, 2.09)	1.74 (1.14, 2.67)	0.005
	Glucose	Participants/Incident cases	15,159/66	15,159/79	15,160/75	15,159/104	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.69, 1.36)	0.84 (0.58, 1.22)	1.11 (0.73, 1.67)	0.8
	Fructose	Participants/Incident cases	15,159/69	15,159/75	15,160/95	15,159/85	
		HR (95% CI)	1	0.86 (0.61, 1.20)	0.94 (0.66, 1.33)	0.79 (0.52, 1.20)	0.4
	Lactose	Participants/Incident cases	15,159/58	15,159/95	15,160/97	15,159/74	
		HR (95% CI)	1	1.45 (1.04, 2.01)	1.52 (1.09, 2.12)	1.30 (0.90, 1.86)	0.2
	Galactose	Participants/Incident cases	15,159/49	15,159/74	15,160/99	15,159/102	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.76, 1.59)	1.25 (0.87, 1.78)	1.37 (0.96, 1.95)	0.05
	Maltose	Participants/Incident cases	15,159/58	15,159/89	15,160/93	15,159/84	
		HR (95% CI)	1	1.31 (0.93, 1.83)	1.28 (0.90, 1.8)	1.26 (0.87, 1.82)	0.3
Postmenopausal breast cancer	Sucrose	Participants/Incident cases	6,719/100	6,719/112	6,719/119	6,719/128	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.81, 1.42)	1.16 (0.87, 1.56)	1.38 (0.99, 1.93)	0.06
	Glucose	Participants/Incident cases	6,719/102	6,719/101	6,719/123	6,719/133	
		HR (95% CI)	1	0.86 (0.64, 1.14)	0.99 (0.74, 1.34)	1.06 (0.74, 1.51)	0.5
	Fructose	Participants/Incident cases	6,719/101	6,719/111	6,719/129	6,719/118	
		HR (95% CI)	1	0.94 (0.71, 1.25)	1.03 (0.76, 1.38)	0.92 (0.65, 1.32)	0.8
	Lactose	Participants/Incident cases	6,719/92	6,719/118	6,719/137	6,719/112	
		HR (95% CI)	1	1.22 (0.93, 1.61)	1.44 (1.10, 1.89)	1.23 (0.92, 1.64)	0.09
	Galactose	Participants/Incident cases	6,719/91	6,719/129	6,719/107	6,719/132	
		HR (95% CI)	1	1.18 (0.90, 1.56)	0.97 (0.73, 1.29)	1.23 (0.93, 1.62)	0.3
	Maltose	Participants/Incident cases	6,719/111	6,719/111	6,719/114	6,719/123	
		HR (95% CI)	1	0.89 (0.68, 1.16)	0.89 (0.68, 1.17)	0.95 (0.71, 1.27)	0.7
Prostate cancer	Sucrose	Participants/Incident cases	5,384/103	5,384/96	5,385/74	5,384/50	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.72, 1.29)	0.90 (0.64, 1.27)	0.97 (0.63, 1.50)	0.7
	Glucose	Participants/Incident cases	5,384/47	5,384/86	5,385/97	5,384/93	
		HR (95% CI)	1	1.25 (0.86, 1.81)	1.31 (0.88, 1.94)	1.30 (0.81, 2.07)	0.3
	Fructose	Participants/Incident cases	5,384/41	5,384/83	5,385/102	5,384/97	
		HR (95% CI)	1	1.36 (0.92, 1.99)	1.42 (0.95, 2.13)	1.37 (0.85, 2.20)	0.3
	Lactose	Participants/Incident cases	5,384/72	5,384/83	5,385/89	5,384/79	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.77, 1.45)	1.24 (0.90, 1.71)	1.23 (0.87, 1.73)	0.1
	Galactose	Participants/Incident cases	5,384/53	5,384/86	5,385/104	5,384/80	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.75, 1.51)	1.19 (0.85, 1.68)	1.08 (0.75, 1.55)	0.6
	Maltose	Participants/Incident cases	5,384/72	5,384/72	5,385/110	5,384/69	
		HR (95% CI)	1	0.76 (0.54, 1.05)	1.01 (0.74, 1.39)	0.80 (0.55, 1.17)	0.7
Colorectal cancer	Sucrose	Participants/Incident cases	25,319/68	25,320/55	25,321/45	25,319/14	
		HR (95% CI)	1	0.93 (0.63, 1.35)	0.94 (0.61, 1.46)	0.46 (0.23, 0.92)	0.1
	Glucose	Participants/Incident cases	25,319/32	25,320/54	25,321/51	25,319/45	
		HR (95% CI)	1	1.48 (0.93, 2.35)	1.50 (0.90, 2.5)	1.62 (0.88, 2.99)	0.2
	Fructose	Participants/Incident cases	25,319/32	25,320/58	25,321/42	25,319/50	
		HR (95% CI)	1	1.44 (0.91, 2.27)	1.03 (0.61, 1.74)	1.44 (0.79, 2.61)	0.6
	Lactose	Participants/Incident cases	25,319/46	25,320/46	25,321/58	25,319/32	
		HR (95% CI)	1	0.95 (0.63, 1.44)	1.30 (0.87, 1.93)	0.84 (0.53, 1.36)	1
	Galactose	Participants/Incident cases	25,319/34	25,320/40	25,321/55	25,319/53	
		HR (95% CI)	1	0.90 (0.56, 1.44)	1.16 (0.74, 1.81)	1.22 (0.78, 1.91)	0.2
	Maltose	Participants/Incident cases	25,319/47	25,320/52	25,321/47	25,319/36	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.69, 1.54)	0.90 (0.59, 1.38)	0.85 (0.52, 1.38)	0.4

Lung cancer	Sucrose	Participants/Incident cases	25,319/47	25,320/28	25,321/34	25,319/13	
		HR (95% CI)	1	0.81 (0.50, 1.33)	1.37 (0.82, 2.29)	0.87 (0.41, 1.86)	0.7
	Glucose	Participants/Incident cases	25,319/32	25,320/27	25,321/32	25,319/31	
		HR (95% CI)	1	0.75 (0.44, 1.30)	0.94 (0.53, 1.67)	0.99 (0.50, 1.96)	0.9
	Fructose	Participants/Incident cases	25,319/31	25,320/27	25,321/34	25,319/30	
		HR (95% CI)	1	0.77 (0.45, 1.33)	0.96 (0.54, 1.68)	0.92 (0.46, 1.83)	1.0
	Lactose	Participants/Incident cases	25,319/33	25,320/31	25,321/40	25,319/18	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.62, 1.66)	1.48 (0.92, 2.38)	0.80 (0.44, 1.46)	0.9
	Galactose	Participants/Incident cases	25,319/27	25,320/30	25,321/35	25,319/30	
		HR (95% CI)	1	0.98 (0.58, 1.68)	1.12 (0.66, 1.89)	1.01 (0.59, 1.74)	0.9
	Maltose	Participants/Incident cases	25,319/34	25,320/26	25,321/38	25,319/24	
		HR (95% CI)	1	0.77 (0.46, 1.30)	1.15 (0.70, 1.88)	0.83 (0.46, 1.48)	0.9
Obesity related cancers	Sucrose	Participants/Incident cases	25,319/422	25,320/370	25,321/324	25,319/196	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.83, 1.11)	1.05 (0.89, 1.24)	1.03 (0.83, 1.28)	0.6
	Glucose	Participants/Incident cases	25,319/224	25,320/317	25,321/358	25,319/413	
		HR (95% CI)	1	0.98 (0.82, 1.17)	1.01 (0.84, 1.22)	1.13 (0.91, 1.40)	0.2
	Fructose	Participants/Incident cases	25,319/214	25,320/311	25,321/378	25,319/409	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.81, 1.17)	1.02 (0.84, 1.23)	1.05 (0.84, 1.31)	0.5
	Lactose	Participants/Incident cases	25,319/299	25,320/351	25,321/378	25,319/284	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.95, 1.29)	1.27 (1.09, 1.49)	1.11 (0.94, 1.32)	0.07
	Galactose	Participants/Incident cases	25,319/221	25,320/345	25,321/373	25,319/373	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.88, 1.24)	1.00 (0.84, 1.19)	1.10 (0.93, 1.31)	0.4
	Maltose	Participants/Incident cases	25,319/302	25,320/344	25,321/375	25,319/291	
		HR (95% CI)	1	0.99 (0.84, 1.16)	1.02 (0.87, 1.20)	0.93 (0.77, 1.11)	0.6

Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for (=main model) age (time scale), sex (for overall cancer), body mass index (continuous, kg/m^2), height (continuous, cm), physical activity (categorical IPAQ variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), educational level (categorical: less than high school degree, less than two years after high school degree, two and more years after high school degree), number of 24-hour dietary records (continuous), family history of cancer (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) and "Healthy" and "Western" dietary patterns (continuous variables, derived by principal component analysis).

Breast cancer models were additionally adjusted for: age at menarche (categorical: < 12 years old, ≥ 12 years old), age at first child (categorical: no child, before 30 years, 30 years and older), 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).
Besides, all models were mutually adjusted for sugar intake from the total of all sugar types other than the one studied.

[1]Sex specific cut-offs for quartiles were for sucrose 30.33, 42.10 and 55.92 g/d in women (32.16, 44.38 and 58.48 g/d in premenopausal women and 27.19, 37.07 and 48.77 g/d in postmenopausal women) and 34.28, 48.04 and 64.60 g/d in men; for glucose 10.53, 14.37 and 18.88 g/d in women (10.13, 13.98 and 18.42 g/d in premenopausal women and 11.83, 15.56 and 20.14 g/d in postmenopausal women) and 12.92, 17.83 and 23.80 g/d in men; for fructose 11.62, 16.34 and 21.88 g/d in women (11.06, 15.72 and 21.18 g/d in premenopausal women and 13.42, 17.99 and 23.57 g/d in postmenopausal women) and 13.79, 19.69 and 26.99 g/d in men; for lactose 5.27, 8.96 and 14.22 g/d in women (5.36, 9.15 and 14.59 g/d in premenopausal women and 5.05, 8.54 and 13.29 g/d in postmenopausal women) and 4.87, 8.79 and 14.67 g/d in men; for galactose 0.03, 0.11 and 0.29 g/d in women (0.03, 0.11 and 0.29 g/d in premenopausal women and 0.03, 0.10 and 0.28 g/d in postmenopausal women) and 0.03, 0.10 and 0.26 g/d in men; for maltose 1.10, 1.69 and 2.49 g/d in women (1.12, 1.72 and 2.54 g/d in premenopausal women and 1.08, 1.66 and 2.40 g/d in postmenopausal women) and 1.77, 2.79 and 4.24 g/d in men.

Supplementary Table 4: Association between sugar intake from each dietary source and risk of overall, premenopausal breast, postmenopausal breast, prostate, colorectal, lung and obesity-related cancers, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2019 (*n*=101,279)

			Sex specific quartiles[1]				
Cancer site	Exposure		1	2	3	4	*P*-trend
All cancers	Sugar from sugary products	Participants/Incident cases	25,319/600	25,320/641	25,321/659	25,319/603	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.90, 1.13)	1.03 (0.92, 1.16)	1.02 (0.90, 1.16)	0.7
	Sugar from biscuits, cakes and pastries	Participants/Incident cases	25,319/665	25,314/779	25,322/654	25,324/405	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.95, 1.18)	1.06 (0.95, 1.19)	0.93 (0.81, 1.08)	0.6
	Sugar from drinks	Participants/Incident cases	25,316/609	25,314/792	25,331/680	25,318/422	
		HR (95% CI)	1	1.12 (1.01, 1.25)	1.30 (1.16, 1.46)	1.33 (1.16, 1.51)	<0.0001
	Sugar from dairy products	Participants/Incident cases	25,319/494	25,320/720	25,321/676	25,319/613	
		HR (95% CI)	1	1.21 (1.08, 1.36)	1.17 (1.04, 1.32)	1.20 (1.06, 1.36)	0.02
	Sugar from sugary cereals	Participants/Incident cases	73,145/1939	9,389/267	9361/159	9,384/138	
		HR (95% CI)	1	1.14 (1.00, 1.30)	0.95 (0.81, 1.12)	1.04 (0.86, 1.26)	0.7
	Sugar from milk-based desserts	Participants/Incident cases	40,263/902	20,395/659	20,283/506	20,338/436	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.97, 1.20)	1.07 (0.96, 1.2)	1.10 (0.98, 1.25)	0.1
	Sugar from fruits	Participants/Incident cases	25,319/389	25,320/537	25,321/755	25,319/822	
		HR (95% CI)	1	0.90 (0.79, 1.03)	1.00 (0.88, 1.14)	1.00 (0.86, 1.16)	0.5
	Sugar from all sugary food groups excluding fruits	Participants/Incident cases	25,319/727	25,320/706	25,321/606	25,319/464	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.95, 1.18)	1.11 (0.98, 1.25)	1.23 (1.05, 1.43)	0.01
	Sugar from all sugary food groups excluding drinks	Participants/Incident cases	25,319/563	25,320/632	25,321/699	25,319/609	
		HR (95% CI)	1	1.00 (0.89, 1.12)	1.11 (0.98, 1.26)	1.03 (0.89, 1.20)	0.3
	Free sugars[2]	Participants/Incident cases	25,319/735	25,320/705	25,321/628	25,319/435	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.94, 1.17)	1.14 (1.01, 1.29)	1.14 (0.98, 1.33)	0.04
Premenopausal breast cancer	Sugar from sugary products	Participants/Incident cases	15,159/71	15,159/81	15,160/79	15,159/93	
		HR (95% CI)	1	1.00 (0.72, 1.39)	0.96 (0.68, 1.34)	1.16 (0.81, 1.67)	0.5
	Sugar from biscuits, cakes and pastries	Participants/Incident cases	15,159/72	15,159/82	15,160/100	15,159/70	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.76, 1.47)	1.40 (1.00, 1.94)	1.28 (0.87, 1.89)	0.08
	Sugar from drinks	Participants/Incident cases	15,159/73	15,159/95	15,160/92	15,159/64	
		HR (95% CI)	1	1.12 (0.82, 1.53)	1.41 (1.02, 1.94)	1.48 (1.03, 2.12)	0.01
	Sugar from dairy products	Participants/Incident cases	15,159/57	15,159/83	15,160/101	15,159/83	

		HR (95% CI)	1	1.21 (0.86, 1.71)	1.57 (1.13, 2.19)	1.44 (1.01, 2.05)	0.02
	Sugar from sugary cereals	Participants/Incident cases	41,431/227	6,437/51	6,367/23	6,40,2/23	
		HR (95% CI)	1	1.34 (0.98, 1.84)	0.85 (0.55, 1.32)	1.24 (0.77, 1.99)	0.5
	Sugar from milk-based desserts	Participants/Incident cases	23,404/96	12,388/79	12,434/78	12,411/71	
		HR (95% CI)	1	1.02 (0.75, 1.40)	1.15 (0.84, 1.58)	1.21 (0.88, 1.68)	0.2
	Sugar from fruits	Participants/Incident cases	15,159/54	15,159/74	15,160/99	15,159/97	
		HR (95% CI)	1	1.02 (0.71, 1.46)	1.19 (0.83, 1.70)	1.16 (0.77, 1.74)	0.3
	Sugar from all sugary food groups excluding fruits	Participants/Incident cases	15,159/75	15,159/78	15,160/94	15,159/77	
		HR (95% CI)	0	1.04 (0.75, 1.45)	1.41 (0.99, 2.00)	1.47 (0.94, 2.28)	0.04
	Sugar from all sugary food groups excluding drinks	Participants/Incident cases	15,159/61	15,159/65	15,160/106	15,159/92	
		HR (95% CI)	1	0.92 (0.64, 1.32)	1.45 (1.01, 2.09)	1.30 (0.83, 2.01)	0.06
	Free sugars[a]	Participants/Incident cases	15,159/75	15,159/91	15,160/74	15,159/84	
		HR (95% CI)	1	1.23 (0.89, 1.70)	1.16 (0.81, 1.66)	1.73 (1.14, 2.62)	0.03
Postmenopausal breast cancer	Sugar from sugary products	Participants/Incident cases	6,719/104	6,719/107	6,719/127	6,719/121	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.73, 1.27)	1.12 (0.85, 1.48)	1.11 (0.82, 1.50)	0.3
	Sugar from biscuits, cakes and pastries	Participants/Incident cases	6,721/86	6,717/132	6,719/140	6,719/101	
		HR (95% CI)	1	1.31 (0.99, 1.73)	1.40 (1.05, 1.86)	1.13 (0.82, 1.56)	0.4
	Sugar from drinks	Participants/Incident cases	6,719/89	6,717/12,3	6,721/12,4	6,719/123	
		HR (95% CI)	1	1.15 (0.87, 1.52)	1.19 (0.90, 1.57)	1.28 (0.96, 1.70)	0.09
	Sugar from dairy products	Participants/Incident cases	6,719/90	6,719/130	6,719/133	6,719/106	
		HR (95% CI)	1	1.38 (1.05, 1.81)	1.40 (1.07, 1.84)	1.18 (0.88, 1.58)	0.3
	Sugar from sugary cereals	Participants/Incident cases	21,437/361	1,813/34	1,812/33	1,814/31	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.74, 1.52)	1.15 (0.80, 1.65)	1.33 (0.89, 1.99)	0.1
	Sugar from milk-based desserts	Participants/Incident cases	10,583/156	5,431/115	5,432/90	5,430/98	
		HR (95% CI)	1	1.17 (0.91, 1.51)	1.03 (0.79, 1.34)	1.23 (0.94, 1.60)	0.2
	Sugar from fruits	Participants/Incident cases	6,719/104	6,719/118	6,719/112	6,719/125	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.77, 1.33)	0.94 (0.70, 1.25)	1.09 (0.79, 1.51)	0.7
	Sugar from all sugary food groups excluding fruits	Participants/Incident cases	6,719/88	6,719/132	6,719/118	6,719/121	
		HR (95% CI)	1	1.46 (1.11, 1.93)	1.32 (0.97, 1.78)	1.51 (1.06, 2.15)	0.06
	Sugar from all sugary food groups excluding drinks	Participants/Incident cases	6,719/105	6,719/97	6,719/134	6,719/12,3	
		HR (95% CI)	1	0.91 (0.68, 1.21)	1.27 (0.94, 1.71)	1.25 (0.87, 1.79)	0.07
	Free sugars[a]	Participants/Incident cases	6,719/85	6,719/141	6,719/111	6,719/122	

		HR (95% CI)	1	1.62 (1.23, 2.14)	1.30 (0.95, 1.76)	1.59 (1.13, 2.24)	0.06
Prostate cancer	Sugar from sugary products	Participants/Incident cases	5,384/80	5,384/79	5,385/81	5,384/83	
		HR (95% CI)	1	0.86 (0.63, 1.19)	0.82 (0.59, 1.14)	0.87 (0.61, 1.25)	0.4
	Sugar from biscuits, cakes and pastries	Participants/Incident cases	5,384/80	5,384/114	5,385/85	5,384/44	
		HR (95% CI)	1	1.14 (0.85, 1.53)	1.11 (0.80, 1.54)	1.01 (0.67, 1.52)	0.9
	Sugar from drinks	Participants/Incident cases	5,383/81	5,385/107	5,385/93	5,384/42	
		HR (95% CI)	1	1.14 (0.85, 1.52)	1.38 (1.02, 1.87)	1.29 (0.87, 1.91)	0.06
	Sugar from dairy products	Participants/Incident cases	5,384/53	5,384/95	5,385/87	5,384/88	
		HR (95% CI)	1	1.38 (0.98, 1.93)	1.27 (0.90, 1.80)	1.48 (1.03, 2.11)	0.08
	Sugar from sugary cereals	Participants/Incident cases	16,062/269	1,836/30	1,808/14	1,831/10	
		HR (95% CI)	1	1.00 (0.68, 1.47)	0.76 (0.44, 1.31)	0.58 (0.29, 1.15)	0.1
	Sugar from milk-based desserts	Participants/Incident cases	8,851/133	4,251/89	4,206/63	4,229/38	
		HR (95% CI)	1	0.98 (0.74, 1.30)	1.00 (0.74, 1.37)	0.81 (0.55, 1.17)	0.4
	Sugar from fruits	Participants/Incident cases	5,384/30	5,384/63	5,385/117	5,384/113	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.70, 1.69)	1.47 (0.96, 2.24)	1.35 (0.85, 2.15)	0.1
	Sugar from all sugary food groups excluding fruits	Participants/Incident cases	5,384/102	5,384/96	5,385/71	5,384/54	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.72, 1.29)	0.91 (0.64, 1.28)	1.06 (0.69, 1.63)	1
	Sugar from all sugary food groups excluding drinks	Participants/Incident cases	5,384/65	5,384/101	5,385/76	5,384/81	
		HR (95% CI)	1	1.27 (0.92, 1.77)	0.93 (0.64, 1.35)	1.03 (0.67, 1.58)	0.6
	Free sugars[a]	Participants/Incident cases	5,384/98	5,384/104	5,385/71	5,384/50	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.83, 1.48)	0.97 (0.69, 1.37)	1.09 (0.71, 1.67)	0.9
Colorectal cancer	Sugar from sugary products	Participants/Incident cases	25,319/49	25,320/61	25,321/45	25,319/27	
		HR (95% CI)	1	1.24 (0.84, 1.83)	0.92 (0.60, 1.42)	0.62 (0.36, 1.05)	0.05
	Sugar from biscuits, cakes and pastries	Participants/Incident cases	25,319/62	25,314/57	25,322/38	25,324/25	
		HR (95% CI)	1	0.88 (0.61, 1.28)	0.74 (0.48, 1.14)	0.77 (0.46, 1.31)	0.2
	Sugar from drinks	Participants/Incident cases	25,316/52	25,314/60	25,331/48	25,318/22	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.73, 1.56)	1.20 (0.80, 1.80)	1.07 (0.64, 1.80)	0.5
	Sugar from dairy products	Participants/Incident cases	25,319/41	25,320/54	25,321/50	25,319/37	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.71, 1.61)	1.01 (0.66, 1.53)	0.85 (0.54, 1.36)	0.5
	Sugar from sugary cereals	Participants/Incident cases	73,145/141	9,389/21	9361/11	9,384/9	
		HR (95% CI)	1	1.55 (0.97, 2.49)	1.16 (0.62, 2.18)	1.20 (0.57, 2.52)	0.3
	Sugar from milk-based desserts	Participants/Incident cases	40,263/62	20,395/46	20,283/42	20,338/32	
		HR (95% CI)	1	1.24 (0.83, 1.85)	1.46 (0.97, 2.18)	1.34 (0.86, 2.09)	0.1

	Sugar from fruits	Participants/Incident cases	25,319/27	25,320/48	25,321/48	25,319/59	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.65, 1.71)	0.79 (0.47, 1.31)	0.92 (0.53, 1.61)	0.5
	Sugar from all sugary food groups excluding fruits	Participants/Incident cases	25,319/74	25,320/46	25,321/46	25,319/16	
		HR (95% CI)	1	0.68 (0.46, 1.00)	0.84 (0.55, 1.29)	0.45 (0.23, 0.88)	0.06
	Sugar from all sugary food groups excluding drinks	Participants/Incident cases	25,319/52	25,320/48	25,321/57	25,319/25	
		HR (95% CI)	1	0.84 (0.55, 1.26)	1.03 (0.67, 1.58)	0.50 (0.27, 0.90)	0.1
	Free sugars[a]	Participants/Incident cases	25,319/66	25,320/58	25,321/41	25,319/17	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.69, 1.46)	0.91 (0.59, 1.42)	0.62 (0.33, 1.19)	0.2
Lung cancer	Sugar from sugary products	Participants/Incident cases	25,319/37	25,320/31	25,321/24	25,319/30	
		HR (95% CI)	1	0.92 (0.56, 1.50)	0.75 (0.44, 1.29)	1.13 (0.65, 1.98)	0.9
	Sugar from biscuits, cakes and pastries	Participants/Incident cases	25,319/48	25,314/35	25,322/23	25,324/16	
		HR (95% CI)	1	0.82 (0.52, 1.29)	0.70 (0.41, 1.18)	0.75 (0.40, 1.41)	0.2
	Sugar from drinks	Participants/Incident cases	25,316/37	25,314/39	25,331/32	25,318/14	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.69, 1.75)	1.20 (0.74, 1.96)	0.96 (0.51, 1.83)	0.8
	Sugar from dairy products	Participants/Incident cases	25,319/25	25,320/38	25,321/38	25,319/21	
		HR (95% CI)	1	1.40 (0.84, 2.33)	1.52 (0.91, 2.54)	1.00 (0.54, 1.82)	0.8
	Sugar from sugary cereals	Participants/Incident cases	73,145/106	9,389/7	9361/4	9,384/5	
		HR (95% CI)	1	0.76 (0.35, 1.65)	0.60 (0.22, 1.65)	0.98 (0.37, 2.59)	0.5
	Sugar from milk-based desserts	Participants/Incident cases	40,263/57	20,395/24	20,283/21	20,338/20	
		HR (95% CI)	1	0.81 (0.49, 1.33)	0.86 (0.51, 1.44)	0.97 (0.57, 1.65)	0.8
	Sugar from fruits	Participants/Incident cases	25,319/23	25,320/30	25,321/31	25,319/38	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.55, 1.68)	0.83 (0.46, 1.49)	1.00 (0.52, 1.92)	0.9
	Sugar from all sugary food groups excluding fruits	Participants/Incident cases	25,319/45	25,320/38	25,321/24	25,319/15	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.70, 1.75)	0.95 (0.54, 1.66)	0.97 (0.46, 2.02)	0.9
	Sugar from all sugary food groups excluding drinks	Participants/Incident cases	25,319/38	25,320/34	25,321/23	25,319/27	
		HR (95% CI)	1	0.98 (0.60, 1.61)	0.78 (0.43, 1.39)	1.12 (0.58, 2.15)	1.0
	Free sugars[a]	Participants/Incident cases	25,319/44	25,320/32	25,321/30	25,319/16	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.59, 1.54)	1.27 (0.75, 2.15)	1.13 (0.56, 2.30)	0.5
Obesity related cancers	Sugar from sugary products	Participants/Incident cases	25,319/330	25,320/347	25,321/336	25,319/299	
		HR (95% CI)	1	1.00 (0.86, 1.17)	0.97 (0.82, 1.14)	0.95 (0.79, 1.14)	0.5
	Sugar from biscuits, cakes and pastries	Participants/Incident cases	25,319/374	25,314/433	25,322/325	25,324/180	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.91, 1.22)	1.01 (0.86, 1.18)	0.89 (0.73, 1.09)	0.3

Sugar from drinks	Participants/Incident cases	25,316/346	25,314/437	25,331/352	25,318/177	
	HR (95% CI)	1	1.09 (0.94, 1.26)	1.27 (1.09, 1.48)	1.24 (1.03, 1.5)	0.002
Sugar from dairy products	Participants/Incident cases	25,319/246	25,320/387	25,321/366	25,319/313	
	HR (95% CI)	1	1.25 (1.06, 1.47)	1.22 (1.03, 1.43)	1.20 (1.01, 1.43)	0.09
Sugar from sugary cereals	Participants/Incident cases	73,145/1,046	9,389/130	9361/78	9,384/58	
	HR (95% CI)	1	1.13 (0.93, 1.36)	1.03 (0.81, 1.30)	0.96 (0.72, 1.28)	0.8
Sugar from milk-based desserts	Participants/Incident cases	40,263/488	20,395/349	20,283/254	20,338/221	
	HR (95% CI)	1	1.05 (0.91, 1.21)	1.04 (0.89, 1.22)	1.14 (0.96, 1.34)	0.2
Sugar from fruits	Participants/Incident cases	25,319/165	25,320/272	25,321/401	25,319/474	
	HR (95% CI)	1	0.91 (0.74, 1.10)	0.97 (0.80, 1.17)	1.01 (0.81, 1.24)	0.6
Sugar from all sugary food groups excluding fruits	Participants/Incident cases	25,319/412	25,320/394	25,321/299	25,319/207	
	HR (95% CI)	1	1.07 (0.93, 1.24)	1.06 (0.89, 1.25)	1.20 (0.97, 1.49)	0.2
Sugar from all sugary food groups excluding drinks	Participants/Incident cases	25,319/294	25,320/335	25,321/368	25,319/315	
	HR (95% CI)	1	0.99 (0.84, 1.17)	1.10 (0.93, 1.31)	1.02 (0.83, 1.26)	0.5
Free sugars[2]	Participants/Incident cases	25,319/421	25,320/399	25,321/302	25,319/190	
	HR (95% CI)	1	1.07 (0.93, 1.24)	1.05 (0.89, 1.24)	1.09 (0.88, 1.35)	0.5

Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for (=main model) age (time scale), sex (for overall cancer), body mass index (continuous, kg/m^2), height (continuous, cm), physical activity (categorical IPAQ variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), educational level (categorical: less than high school degree, less than two years after high school degree, two and more years after high school degree), number of 24-hour dietary records (continuous), family history of cancer (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) and "Healthy" and "Western" dietary patterns (continuous variables, derived by principal component analysis).

Breast cancer models were additionally adjusted for: age at menarche (categorical: < 12 years old, ≥ 12 years old), age at first child (categorical: no child, before 30 years, 30 years and older), 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).

Besides, all models were mutually adjusted for sugar intake from all other sources than the one studied.

[1] Sex specific cut-offs for quartiles of sugars from sugary foods were: for sugary products 10.24, 18.74 and 29.31 g/d in women (10.49, 19.12 and 29.83 g/d in premenopausal women and 9.94, 18.18 and 28.35 g/d in postmenopausal women) and 12.53, 23.40 and 36.72 g/d in men; for biscuits, cakes and pastries 2.09, 6.83 and 13.76 g/d in women (2.66, 7.82 and 15.09 g/d in premenopausal women and 1.25, 4.92 and 10.29 g/d in postmenopausal women) and 1.45, 6.70 and 14.52 g/d in men; for sugary drinks 0.02, 5.65 and 14.64 g/d in women (0.04, 7.30 and 16.46 g/d in premenopausal women and 0.01, 2.41 and 9.11 g/d in postmenopausal women) and 0.03, 7.51 and 17.10 g/d in men; for dairy products 2.68, 6.83 and 12.54 g/d in women (2.60, 6.88 and 12.73 g/d in premenopausal women and 2.98, 6.75 and 12.11 g/d in postmenopausal women) and 2.21, 6.55 and 13.13 g/d in men; for sugary cereals 0.00, 2.55 and 5.98 g/d in women (0.00, 2.66 and 6.20 g/d in premenopausal women and 0.00, 1.99 and 4.86 g/d in postmenopausal women) and 0.00, 3.32 and 8.50 g/d in men; for milk-based desserts 0.00, 4.86 and 9.80 g/d in women (0.00, 5.07 and 10.23 g/d in premenopausal women and 0.00, 4.02 and 8.53 g/d in postmenopausal women) and 0.00, 5.43 and 11.46 g/d in men; for fruits 8.63, 16.67 and 26.37 g/d in women (7.37, 14.83 and 24.21 g/d in premenopausal women and 13.73, 21.76 and 31.34 g/d in postmenopausal women) and 9.09, 18.96 and 31.22 g/d in men; for all sugary food groups excluding fruits 35.33, 51.19 and 69.84 g/d in women (37.90, 54.32 and 73.38 g/d in premenopausal women and 30.47, 44.15 and 59.65 g/d in postmenopausal women) and 39.73, 59.03 and 81.23 g/d in men; for all sugary food groups excluding drinks 46.44, 61.89 and 79.30 g/d in women (46.19, 61.88 and 79.53 g/d in premenopausal women and 47.84, 62.69 and 79.40 g/d in postmenopausal women) and 51.84, 71.02 and 92.52 g/d in men; for free sugars 24.72, 38.53 and 55.08 g/d in women (27.10, 41.45 and 58.22 g/d in premenopausal women and 20.44, 32.13 and 45.81 g/d in postmenopausal women) and 28.89, 45.45 and 64.87 g/d in men.

[2]Free sugars: added and natural sugars present in fruit juices, fruit juice concentrates honey and syrups (8)

Supplementary Table 5: Association between sugar intake and risk of overall, premenopausal breast, postmenopausal breast, prostate, colorectal, lung and obesity-related cancers, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2019 (n=101,279) – sensitivity analyses

Cancer site	Model		1	2	3	4	*P*-trend
All cancers	Main	Participants/Incident cases	25,319/622	25,320/657	25,321/673	25,319/551	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.94, 1.19)	1.17 (1.03, 1.33)	1.17 (1.00, 1.37)	0.02
	1	Participants/Incident cases	25,319/622	25,320/657	25,321/673	25,319/551	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.95, 1.20)	1.18 (1.04, 1.35)	1.19 (1.01, 1.40)	0.01
	2	Participants/Incident cases	25,319/622	25,320/657	25,321/673	25,319/551	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.94, 1.18)	1.16 (1.02, 1.32)	1.15 (0.98, 1.34)	0.04
	3	Participants/Incident cases	25,319/622	25,320/657	25,321/673	25,319/551	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.94, 1.19)	1.17 (1.03, 1.34)	1.16 (0.99, 1.37)	0.03
	4	Participants/Incident cases	25,319/622	25,320/657	25,321/673	25,319/551	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.94, 1.20)	1.18 (1.03, 1.34)	1.17 (1.00, 1.38)	0.02
	5	Participants/Incident cases	25,126/427	25,127/456	25,127/445	25,126/402	
		HR (95% CI)	1	1.04 (0.90, 1.19)	1.07 (0.92, 1.25)	1.15 (0.96, 1.39)	0.1
	6	Participants/Incident cases	14,455/570	14,456/491	14,457/487	14,456/444	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.85, 1.10)	1.06 (0.92, 1.22)	1.11 (0.93, 1.31)	0.2
	7	Participants/Incident cases	23,036/506	23,037/533	23,037/553	23,036/464	
		HR (95% CI)	1	1.02 (0.89, 1.16)	1.12 (0.98, 1.29)	1.11 (0.94, 1.32)	0.1
	8	Participants/Incident cases	24,798/587	24,799/622	24,799/653	24,799/526	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.93, 1.18)	1.18 (1.03, 1.34)	1.15 (0.98, 1.35)	0.03
	9[a]	Participants/Incident cases	25,319/622	25,320/657	25,321/673	25,319/551	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.94, 1.19)	1.17 (1.03, 1.33)	1.17 (1.00, 1.37)	0.02
	10	Participants/Incident cases	14,661/96	14,662/131	14,663/131	14,661/129	
		HR (95% CI)	1	1.35 (1.02, 1.78)	1.42 (1.05, 1.93)	1.61 (1.11, 2.31)	0.02
	11	Participants/Incident cases	10,657/479	10,658/511	10,659/509	10,658/517	
		HR (95% CI)	1	1.02 (0.89, 1.16)	1.03 (0.89, 1.18)	1.12 (0.95, 1.33)	0.2
	12	Participants/Incident cases	18,082/372	18,083/397	18,083/392	18,082/320	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.88, 1.19)	1.07 (0.91, 1.26)	1.01 (0.82, 1.24)	0.8
	13	Participants/Incident cases	7,236/231	7,238/268	7,238/268	7,237/255	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.89, 1.29)	1.14 (0.93, 1.40)	1.35 (1.05, 1.73)	0.02

	14	Participants/Incident cases	25,319/622	25,320/657	25,321/673	25,319/551	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.94, 1.18)	1.17 (1.03, 1.33)	1.16 (0.99, 1.36)	0.02
	15	Participants/Incident cases	25,319/622	25,320/657	25,321/673	25,319/551	
		HR (95% CI)	1	1.04 (0.93, 1.17)	1.16 (1.02, 1.32)	1.19 (1.01, 1.39)	0.01
	16	Participants/Incident cases	25,319/622	25,320/657	25,321/673	25,319/551	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.94, 1.18)	1.16 (1.02, 1.32)	1.17 (1.00, 1.36)	0.02
	17	Participants/Incident cases	30,782/847	30,784/827	30,784/798	30,783/713	
		HR (95% CI)	1	1.04 (0.91, 1.18)	1.09 (0.95, 1.25)	1.21 (1.03, 1.43)	0.02
Breast cancer	Main	Participants/Incident cases	19,935/170	19,936/191	19,936/227	19,935/195	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.89, 1.37)	1.43 (1.14, 1.80)	1.51 (1.14, 2.00)	0.0007
	1	Participants/Incident cases	19,935/170	19,936/191	19,936/227	19,935/195	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.88, 1.36)	1.42 (1.12, 1.79)	1.49 (1.12, 1.98)	0.001
	2	Participants/Incident cases	19,935/170	19,936/191	19,936/227	19,935/195	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.89, 1.37)	1.44 (1.14, 1.81)	1.52 (1.14, 2.02)	0.0007
	3	Participants/Incident cases	19,935/170	19,936/191	19,936/227	19,935/195	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.87, 1.36)	1.40 (1.10, 1.77)	1.44 (1.07, 1.94)	0.003
	4	Participants/Incident cases	19,935/170	19,936/191	19,936/227	19,935/195	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.89, 1.39)	1.43 (1.13, 1.81)	1.50 (1.13, 2.00)	0.001
	5	Participants/Incident cases	19,802/11,7	19,803/129	19,803/14,4	19,802/140	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.82, 1.39)	1.28 (0.97, 1.70)	1.51 (1.07, 2.11)	0.01
	6	Participants/Incident cases	11,340/162	11,340/15,0	11,341/171	11,340/153	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.80, 1.28)	1.29 (1.01, 1.65)	1.33 (0.98, 1.80)	0.02
	7	Participants/Incident cases	18,4,46/14,6	18,447/165	18,447/191	18,4,46/174	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.85, 1.35)	1.33 (1.04, 1.71)	1.48 (1.09, 2.00)	0.004
	8	Participants/Incident cases	19,648/162	19,648/186	19,648/221	19,648/189	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.89, 1.38)	1.43 (1.13, 1.80)	1.49 (1.12, 1.98)	0.001
	9[a]	Participants/Incident cases	19,935/170	19,936/191	19,936/227	19,935/195	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.89, 1.37)	1.43 (1.14, 1.81)	1.51 (1.14, 2.00)	0.0007
	10	Participants/Incident cases	12,154/34	12,154/49	12,155/55	12,154/57	
		HR (95% CI)	1	1.47 (0.93, 2.34)	1.81 (1.11, 2.97)	2.45 (1.37, 4.39)	0.002
	11	Participants/Incident cases	7,781/126	7,781/135	7,782/165	7,781/162	
		HR (95% CI)	1	0.99 (0.77, 1.28)	1.21 (0.93, 1.58)	1.27 (0.92, 1.74)	0.07
	12	Participants/Incident cases	14,862/11,7	14,862/137	14,862/153	14,862/127	

		HR (95% CI)	1	1.15 (0.89, 1.49)	1.42 (1.07, 1.87)	1.43 (1.02, 2.02)	0.02
	13	Participants/Incident cases	5,073/50	5,074/57	5,074/72	5,073/70	
		HR (95% CI)	1	0.99 (0.67, 1.48)	1.27 (0.84, 1.93)	1.58 (0.96, 2.63)	0.05
	14	Participants/Incident cases	19,935/170	19,936/191	19,936/227	19,935/195	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.89, 1.37)	1.43 (1.14, 1.80)	1.51 (1.14, 2.00)	0.0007
	15	Participants/Incident cases	19,935/170	19,936/191	19,936/227	19,935/195	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.86, 1.33)	1.42 (1.13, 1.79)	1.49 (1.13, 1.98)	0.0008
	16	Participants/Incident cases	19,935/170	19,936/191	19,936/227	19,935/195	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.88, 1.36)	1.41 (1.12, 1.78)	1.50 (1.13, 1.99)	0.0008
	17	Participants/Incident cases	24,037/238	24,038/236	24,038/261	24,038/243	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.83, 1.34)	1.31 (1.02, 1.68)	1.51 (1.12, 2.02)	0.002
Premenopausal breast cancer	Main	Participants/Incident cases	15,159/62	15,159/81	15,160/96	15,159/85	
		HR (95% CI)	1	1.31 (0.93, 1.87)	1.75 (1.21, 2.53)	1.95 (1.24, 3.06)	0.002
	1	Participants/Incident cases	15,159/62	15,159/81	15,160/96	15,159/85	
		HR (95% CI)	1	1.32 (0.92, 1.87)	1.75 (1.21, 2.55)	1.96 (1.23, 3.11)	0.002
	2	Participants/Incident cases	15,159/62	15,159/81	15,160/96	15,159/85	
		HR (95% CI)	1	1.31 (0.92, 1.85)	1.73 (1.19, 2.51)	1.91 (1.21, 3.02)	0.002
	3	Participants/Incident cases	15,159/62	15,159/81	15,160/96	15,159/85	
		HR (95% CI)	1	1.26 (0.88, 1.79)	1.61 (1.11, 2.35)	1.69 (1.06, 2.70)	0.01
	4	Participants/Incident cases	15,159/62	15,159/81	15,160/96	15,159/85	
		HR (95% CI)	1	1.32 (0.92, 1.89)	1.77 (1.21, 2.58)	1.93 (1.22, 3.07)	0.002
	5	Participants/Incident cases	15,095/41	15,095/53	15,095/52	15,095/61	
		HR (95% CI)	1	1.25 (0.81, 1.93)	1.36 (0.85, 2.17)	1.91 (1.10, 3.32)	0.03
	6	Participants/Incident cases	8,167/56	8,168/61	8,168/66	8,167/64	
		HR (95% CI)	1	1.23 (0.84, 1.80)	1.46 (0.97, 2.20)	1.64 (0.99, 2.71)	0.04
	7	Participants/Incident cases	14,487/59	14,488/71	14,488/88	14,487/83	
		HR (95% CI)	1	1.20 (0.83, 1.73)	1.66 (1.13, 2.43)	1.99 (1.25, 3.16)	0.001
	8	Participants/Incident cases	15,037/60	15,038/79	15,038/96	15,038/82	
		HR (95% CI)	1	1.29 (0.90, 1.84)	1.74 (1.20, 2.53)	1.84 (1.16, 2.91)	0.003
	9[z]	Participants/Incident cases	15,159/62	15,159/81	15,160/96	15,159/85	
		HR (95% CI)	1	1.31 (0.93, 1.87)	1.75 (1.21, 2.53)	1.95 (1.24, 3.06)	0.002
	10	Participants/Incident cases	12,129/33	12,130/47	12,130/54	12,130/57	
		HR (95% CI)	1	1.43 (0.90, 2.29)	1.81 (1.10, 2.98)	2.38 (1.32, 4.28)	0.003

	11	Participants/Incident cases	3,029/29	3,030/30	3,030/40	3,029/34	
		HR (95% CI)	1	1.02 (0.59, 1.75)	1.42 (0.81, 2.49)	1.38 (0.70, 2.72)	0.2
	12	Participants/Incident cases	11,793/46	11,794/57	11,794/82	11,793/59	
		HR (95% CI)	1	1.21 (0.81, 1.83)	1.97 (1.29, 2.99)	1.78 (1.05, 3.01)	0.005
	13	Participants/Incident cases	3,365/18	3,366/21	3,366/17	3,366/24	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.53, 2.01)	0.88 (0.41, 1.91)	1.49 (0.61, 3.64)	0.5
	14	Participants/Incident cases	15,159/62	15,159/81	15,160/96	15,159/85	
		HR (95% CI)	1	1.32 (0.93, 1.88)	1.76 (1.22, 2.56)	1.97 (1.25, 3.09)	0.001
	15	Participants/Incident cases	15,159/62	15,159/81	15,160/96	15,159/85	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.77, 1.59)	1.62 (1.12, 2.35)	1.68 (1.07, 2.63)	0.006
	16	Participants/Incident cases	15,159/62	15,159/81	15,160/96	15,159/85	
		HR (95% CI)	1	1.32 (0.93, 1.88)	1.74 (1.20, 2.51)	1.95 (1.24, 3.07)	0.002
	17	Participants/Incident cases	18,047/87	18,047/89	18,048/10,6	18,047/102	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.75, 1.59)	1.39 (0.94, 2.05)	1.61 (1.01, 2.55)	0.02
Postmenopausal breast cancer	Main	Participants/Incident cases	6,719/99	6,719/110	6,719/125	6,719/125	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.81, 1.43)	1.23 (0.91, 1.65)	1.32 (0.93, 1.89)	0.09
	1	Participants/Incident cases	6,719/99	6,719/110	6,719/125	6,719/125	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.80, 1.42)	1.21 (0.90, 1.64)	1.29 (0.90, 1.86)	0.1
	2	Participants/Incident cases	6,719/99	6,719/110	6,719/125	6,719/125	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.81, 1.44)	1.24 (0.92, 1.67)	1.34 (0.93, 1.92)	0.08
	3	Participants/Incident cases	6,719/99	6,719/110	6,719/125	6,719/125	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.81, 1.44)	1.24 (0.91, 1.69)	1.35 (0.92, 1.96)	0.09
	4	Participants/Incident cases	6,719/99	6,719/110	6,719/125	6,719/125	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.80, 1.43)	1.21 (0.89, 1.64)	1.30 (0.90, 1.87)	0.1
	5	Participants/Incident cases	6,646/71	6,646/76	6,647/84	6,646/92	
		HR (95% CI)	1	1.02 (0.73, 1.44)	1.13 (0.79, 1.61)	1.32 (0.87, 2.02)	0.2
	6	Participants/Incident cases	4,708/89	4,709/92	4,709/11,3	4,708/95	
		HR (95% CI)	1	1.12 (0.82, 1.51)	1.42 (1.03, 1.94)	1.27 (0.86, 1.87)	0.1
	7	Participants/Incident cases	5,740/85	5,740/88	5,740/100	5,740/102	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.71, 1.32)	1.07 (0.77, 1.49)	1.14 (0.77, 1.69)	0.4
	8	Participants/Incident cases	6,508/96	6,509/107	6,509/11,7	6,508/12,1	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.81, 1.43)	1.17 (0.86, 1.58)	1.28 (0.89, 1.84)	0.2
	9[a]	Participants/Incident cases	6,719/99	6,719/110	6,719/125	6,719/125	

			HR (95% CI)	1	1.08 (0.81, 1.43)	1.23 (0.91, 1.66)	1.32 (0.93, 1.89)	0.09
		10	Participants/Incident cases					
			HR (95% CI)					
		11	Participants/Incident cases	6,446/98	6,447/10,6	6,447/126	6,446/125	
			HR (95% CI)	1	1.04 (0.78, 1.39)	1.24 (0.92, 1.67)	1.32 (0.92, 1.88)	0.08
		12	Participants/Incident cases	4,463/71	4,464/72	4,464/74	4,463/73	
			HR (95% CI)	1	0.99 (0.70, 1.4)	1.02 (0.71, 1.48)	1.09 (0.70, 1.70)	0.7
		13	Participants/Incident cases	2,255/29	2,256/37	2,256/50	2,255/53	
			HR (95% CI)	1	1.12 (0.68, 1.87)	1.48 (0.88, 2.49)	1.67 (0.91, 3.06)	0.06
		14	Participants/Incident cases	6,719/99	6,719/110	6,719/125	6,719/125	
			HR (95% CI)	1	1.07 (0.80, 1.42)	1.22 (0.90, 1.64)	1.30 (0.91, 1.86)	0.1
		15	Participants/Incident cases	6,719/99	6,719/110	6,719/125	6,719/125	
			HR (95% CI)	1	0.96 (0.71, 1.28)	1.21 (0.88, 1.66)	1.29 (0.88, 1.90)	0.1
		16	Participants/Incident cases	6,719/99	6,719/110	6,719/125	6,719/125	
			HR (95% CI)	1	1.07 (0.80, 1.42)	1.21 (0.90, 1.63)	1.31 (0.92, 1.87)	0.1
		17	Participants/Incident cases	8,449/128	8,449/152	8,450/160	8,449/154	
			HR (95% CI)	1	1.15 (0.83, 1.60)	1.32 (0.94, 1.84)	1.34 (0.90, 1.97)	0.1
	Prostate cancer	Main	Participants/Incident cases	5,384/85	5,384/86	5,385/83	5,384/69	
			HR (95% CI)	1	0.96 (0.70, 1.33)	1.01 (0.70, 1.43)	1.04 (0.66, 1.64)	0.8
		1	Participants/Incident cases	5,384/85	5,384/86	5,385/83	5,384/69	
			HR (95% CI)	1	0.98 (0.71, 1.35)	1.03 (0.72, 1.48)	1.09 (0.69, 1.73)	0.7
		2	Participants/Incident cases	5,384/85	5,384/86	5,385/83	5,384/69	
			HR (95% CI)	1	0.96 (0.70, 1.33)	1.01 (0.70, 1.44)	1.05 (0.66, 1.65)	0.8
		3	Participants/Incident cases	5,384/85	5,384/86	5,385/83	5,384/69	
			HR (95% CI)	1	0.94 (0.68, 1.30)	0.97 (0.67, 1.40)	0.97 (0.60, 1.57)	0.9
		4	Participants/Incident cases	5,384/85	5,384/86	5,385/83	5,384/69	
			HR (95% CI)	1	0.88 (0.63, 1.24)	0.95 (0.66, 1.37)	1.04 (0.65, 1.67)	0.8
		5	Participants/Incident cases	5,324/56	5,324/59	5,324/53	5,324/50	
			HR (95% CI)	1	0.95 (0.65, 1.41)	0.89 (0.58, 1.38)	0.99 (0.58, 1.71)	0.9
		6	Participants/Incident cases	3,115/90	3,116/71	3,116/63	3,116/57	
			HR (95% CI)	1	0.85 (0.61, 1.19)	0.87 (0.60, 1.27)	0.91 (0.56, 1.47)	0.7
		7	Participants/Incident cases	4,590/60	4,590/65	4,590/65	4,590/51	
			HR (95% CI)	1	1.00 (0.69, 1.45)	1.14 (0.76, 1.72)	1.07 (0.63, 1.81)	0.6

	8	Participants/Incident cases	5,150/80	5,151/78	5,151/80	5,151/61	
		HR (95% CI)	1	0.92 (0.66, 1.29)	1.02 (0.71, 1.47)	0.97 (0.61, 1.56)	0.9
	9[a]	Participants/Incident cases	5,384/85	5,384/86	5,385/83	5,384/69	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.70, 1.33)	1.01 (0.70, 1.44)	1.04 (0.66, 1.63)	0.8
	10	Participants/Incident cases					
		HR (95% CI)					
	11	Participants/Incident cases	2,876/76	2,877/87	2,877/74	2,877/86	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.73, 1.4)	0.83 (0.58, 1.20)	1.02 (0.66, 1.57)	0.8
	12	Participants/Incident cases	3,220/31	3,221/48	3,221/34	3,220/24	
		HR (95% CI)	1	1.33 (0.82, 2.15)	0.95 (0.54, 1.68)	0.76 (0.37, 1.58)	0.3
	13	Participants/Incident cases	2,163/45	2,164/54	2,164/37	2,164/50	
		HR (95% CI)	1	0.91 (0.60, 1.39)	0.64 (0.39, 1.04)	0.98 (0.55, 1.72)	0.6
	14	Participants/Incident cases	5,384/85	5,384/86	5,385/83	5,384/69	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.70, 1.32)	1.00 (0.7, 1.43)	1.04 (0.66, 1.63)	0.8
	15	Participants/Incident cases	5,384/85	5,384/86	5,385/83	5,384/69	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.70, 1.33)	0.99 (0.69, 1.41)	1.03 (0.65, 1.63)	0.9
	16	Participants/Incident cases	5,384/85	5,384/86	5,385/83	5,384/69	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.70, 1.33)	1.00 (0.7, 1.43)	1.04 (0.66, 1.64)	0.8
	17	Participants/Incident cases	6,745/95	6,746/119	6,746/89	6,745/92	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.74, 1.49)	0.79 (0.53, 1.18)	1.05 (0.66, 1.68)	0.8
Colorectal cancer	Main	Participants/Incident cases	25,319/57	25,320/62	25,321/36	25,319/27	
		HR (95% CI)	1	1.14 (0.77, 1.68)	0.76 (0.47, 1.24)	0.75 (0.41, 1.39)	0.2
	1	Participants/Incident cases	25,319/57	25,320/62	25,321/36	25,319/27	
		HR (95% CI)	1	1.17 (0.79, 1.72)	0.79 (0.48, 1.30)	0.80 (0.43, 1.50)	0.3
	2	Participants/Incident cases	25,319/57	25,320/62	25,321/36	25,319/27	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.75, 1.64)	0.73 (0.45, 1.18)	0.69 (0.37, 1.28)	0.1
	3	Participants/Incident cases	25,319/57	25,320/62	25,321/36	25,319/27	
		HR (95% CI)	1	1.17 (0.79, 1.74)	0.79 (0.48, 1.31)	0.80 (0.42, 1.51)	0.3
	4	Participants/Incident cases	25,319/57	25,320/62	25,321/36	25,319/27	
		HR (95% CI)	1	1.24 (0.83, 1.85)	0.80 (0.48, 1.32)	0.79 (0.42, 1.48)	0.2
	5	Participants/Incident cases	25,126/39	25,127/43	25,127/24	25,126/22	
		HR (95% CI)	1	1.12 (0.70, 1.78)	0.71 (0.40, 1.28)	0.85 (0.42, 1.73)	0.4
	6	Participants/Incident cases	14,455/49	14,456/43	14,457/20	14,456/22	

		HR (95% CI)	1	0.99 (0.64, 1.54)	0.53 (0.29, 0.96)	0.70 (0.35, 1.39)	0.09
	7	Participants/Incident cases	23,036/47	23,037/49	23,037/26	23,036/22	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.67, 1.59)	0.61 (0.35, 1.06)	0.66 (0.34, 1.30)	0.08
	8	Participants/Incident cases	24,798/56	24,799/55	24,799/34	24,799/25	
		HR (95% CI)	1	0.99 (0.66, 1.47)	0.68 (0.42, 1.12)	0.66 (0.35, 1.24)	0.1
	9[a]	Participants/Incident cases	25,319/57	25,320/62	25,321/36	25,319/27	
		HR (95% CI)	1	1.14 (0.78, 1.68)	0.76 (0.47, 1.24)	0.75 (0.41, 1.39)	0.2
	10	Participants/Incident cases	14,661/1	14,662/6	14,663/2	14,661/3	
		HR (95% CI)	1	8.42 (0.87, 81.21)	2.69 (0.2, 36.19)	4.40 (0.26, 73.64)	0.7
	11	Participants/Incident cases	10,657/51	10,658/52	10,659/37	10,658/30	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.67, 1.53)	0.77 (0.47, 1.25)	0.72 (0.39, 1.32)	0.2
	12	Participants/Incident cases	18,082/30	18,083/33	18,083/17	18,082/21	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.58, 1.65)	0.53 (0.27, 1.03)	0.73 (0.34, 1.56)	0.2
	13	Participants/Incident cases	7,236/27	7,238/25	7,238/21	7,237/8	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.60, 1.94)	1.16 (0.58, 2.33)	0.70 (0.25, 1.93)	0.8
	14	Participants/Incident cases	25,319/57	25,320/62	25,321/36	25,319/27	
		HR (95% CI)	1	1.15 (0.78, 1.69)	0.77 (0.47, 1.24)	0.76 (0.41, 1.40)	0.2
	15	Participants/Incident cases	25,319/57	25,320/62	25,321/36	25,319/27	
		HR (95% CI)	1	1.13 (0.77, 1.67)	0.74 (0.45, 1.21)	0.78 (0.42, 1.44)	0.2
	16	Participants/Incident cases	25,319/57	25,320/62	25,321/36	25,319/27	
		HR (95% CI)	1	1.13 (0.77, 1.67)	0.76 (0.47, 1.23)	0.75 (0.41, 1.38)	0.2
	17	Participants/Incident cases	30,782/83	30,784/65	30,784/58	30,783/33	
		HR (95% CI)	1	0.80 (0.53, 1.23)	0.78 (0.49, 1.25)	0.62 (0.34, 1.15)	0.2
Lung cancer	Main	Participants/Incident cases	25,319/43	25,320/32	25,321/28	25,319/19	
		HR (95% CI)	1	0.95 (0.58, 1.55)	1.04 (0.60, 1.83)	1.00 (0.48, 2.06)	0.9
	1	Participants/Incident cases	25,319/43	25,320/32	25,321/28	25,319/19	
		HR (95% CI)	1	1.00 (0.61, 1.64)	1.14 (0.64, 2.01)	1.15 (0.55, 2.43)	0.6
	2	Participants/Incident cases	25,319/43	25,320/32	25,321/28	25,319/19	
		HR (95% CI)	1	0.95 (0.58, 1.56)	1.04 (0.59, 1.84)	1.00 (0.48, 2.10)	0.9
	3	Participants/Incident cases	25,319/43	25,320/32	25,321/28	25,319/19	
		HR (95% CI)	1	0.94 (0.57, 1.54)	1.02 (0.57, 1.82)	0.96 (0.45, 2.05)	1
	4	Participants/Incident cases	25,319/43	25,320/32	25,321/28	25,319/19	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.62, 1.70)	1.08 (0.60, 1.91)	0.96 (0.46, 2.01)	1

	5	Participants/Incident cases	25,126/30	25,127/27	25,127/19	25,126/14	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.63, 1.90)	0.91 (0.47, 1.77)	0.88 (0.38, 2.06)	0.7
	6	Participants/Incident cases	14,455/28	14,456/23	14,457/21	14,456/14	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.62, 2.00)	1.25 (0.65, 2.41)	1.03 (0.43, 2.43)	0.8
	7	Participants/Incident cases	23,036/33	23,037/20	23,037/22	23,036/15	
		HR (95% CI)	1	0.70 (0.39, 1.27)	0.89 (0.47, 1.68)	0.75 (0.33, 1.73)	0.6
	8	Participants/Incident cases	24,798/38	24,799/31	24,799/26	24,799/19	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.63, 1.75)	1.10 (0.61, 1.96)	1.12 (0.53, 2.36)	0.7
	9[a]	Participants/Incident cases	25,319/43	25,320/32	25,321/28	25,319/19	
		HR (95% CI)	1	0.95 (0.58, 1.56)	1.04 (0.59, 1.82)	1.00 (0.48, 2.06)	0.9
	10	Participants/Incident cases					
		HR (95% CI)					
	11	Participants/Incident cases	10,657/37	10,658/29	10,659/26	10,658/22	
		HR (95% CI)	1	0.95 (0.57, 1.59)	1.00 (0.56, 1.79)	1.04 (0.51, 2.13)	0.9
	12	Participants/Incident cases	18,082/25	18,083/20	18,083/10	18,082/11	
		HR (95% CI)	1	0.89 (0.48, 1.67)	0.50 (0.22, 1.14)	0.61 (0.23, 1.57)	0.1
	13	Participants/Incident cases	7,236/17	7,238/12	7,238/17	7,237/10	
		HR (95% CI)	1	0.93 (0.42, 2.05)	1.79 (0.78, 4.12)	1.67 (0.56, 4.96)	0.2
	14	Participants/Incident cases	25,319/43	25,320/32	25,321/28	25,319/19	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.59, 1.57)	1.05 (0.60, 1.84)	1.02 (0.49, 2.10)	0.9
	15	Participants/Incident cases	25,319/43	25,320/32	25,321/28	25,319/19	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.58, 1.56)	1.05 (0.60, 1.85)	1.02 (0.49, 2.13)	0.9
	16	Participants/Incident cases	25,319/43	25,320/32	25,321/28	25,319/19	
		HR (95% CI)	1	0.95 (0.58, 1.55)	1.04 (0.59, 1.81)	0.99 (0.48, 2.05)	0.9
	17	Participants/Incident cases	30,782/52	30,784/43	30,784/36	30,783/26	
		HR (95% CI)	1	0.80 (0.47, 1.35)	1.07 (0.61, 1.88)	0.99 (0.48, 2.04)	0.8
Obesity related cancer	Main	Participants/Incident cases	25,319/340	25,320/350	25,321/349	25,319/273	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.88, 1.21)	1.14 (0.96, 1.36)	1.15 (0.92, 1.43)	0.1
	1	Participants/Incident cases	25,319/340	25,320/350	25,321/349	25,319/273	
		HR (95% CI)	1	1.04 (0.89, 1.22)	1.16 (0.97, 1.38)	1.17 (0.94, 1.47)	0.1
	2	Participants/Incident cases	25,319/340	25,320/350	25,321/349	25,319/273	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.88, 1.21)	1.14 (0.96, 1.36)	1.14 (0.91, 1.42)	0.1
	3	Participants/Incident cases	25,319/340	25,320/350	25,321/349	25,319/273	

	HR (95% CI)	1	1.03 (0.88, 1.21)	1.14 (0.96, 1.37)	1.15 (0.91, 1.44)	0.1
4	Participants/Incident cases	25,319/340	25,320/350	25,321/349	25,319/273	
	HR (95% CI)	1	1.03 (0.87, 1.21)	1.12 (0.94, 1.34)	1.13 (0.91, 1.42)	0.2
5	Participants/Incident cases	25,126/231	25,127/245	25,127/235	25,126/201	
	HR (95% CI)	1	1.04 (0.86, 1.25)	1.08 (0.87, 1.33)	1.16 (0.90, 1.51)	0.3
6	Participants/Incident cases	14,455/316	14,456/269	14,457/261	14,456/219	
	HR (95% CI)	1	0.96 (0.81, 1.15)	1.07 (0.88, 1.29)	1.08 (0.85, 1.37)	0.4
7	Participants/Incident cases	23,036/262	23,037/276	23,037/281	23,036/215	
	HR (95% CI)	1	1.02 (0.86, 1.22)	1.15 (0.94, 1.40)	1.11 (0.87, 1.42)	0.2
8	Participants/Incident cases	24,798/320	24,799/326	24,799/3,36	24,799/254	
	HR (95% CI)	1	1.00 (0.85, 1.18)	1.13 (0.94, 1.35)	1.09 (0.87, 1.37)	0.2
9[a]	Participants/Incident cases	25,319/340	25,320/350	25,321/349	25,319/273	
	HR (95% CI)	1	1.03 (0.88, 1.21)	1.14 (0.96, 1.36)	1.15 (0.92, 1.43)	0.1
10	Participants/Incident cases	14,661/8	14,662/26	14,663/14	14,661/13	
	HR (95% CI)	1	3.66 (1.58, 8.48)	2.29 (0.86, 6.12)	2.62 (0.82, 8.39)	0.3
11	Participants/Incident cases	10,657/298	10,658/312	10,659/324	10,658/317	
	HR (95% CI)	1	0.98 (0.83, 1.16)	1.02 (0.86, 1.23)	1.08 (0.87, 1.34)	0.4
12	Participants/Incident cases	18,082/18,4	18,083/207	18,083/185	18,082/142	
	HR (95% CI)	1	1.08 (0.87, 1.33)	1.04 (0.82, 1.31)	0.96 (0.71, 1.29)	0.8
13	Participants/Incident cases	7,236/140	7,238/158	7,238/152	7,237/14,4	
	HR (95% CI)	1	1.00 (0.79, 1.27)	1.03 (0.79, 1.34)	1.26 (0.91, 1.73)	0.2
14	Participants/Incident cases	25,319/340	25,320/350	25,321/349	25,319/273	
	HR (95% CI)	1	1.03 (0.88, 1.20)	1.13 (0.95, 1.35)	1.14 (0.91, 1.41)	0.2
15	Participants/Incident cases	25,319/340	25,320/350	25,321/349	25,319/273	
	HR (95% CI)	1	1.02 (0.87, 1.20)	1.13 (0.95, 1.35)	1.18 (0.94, 1.47)	0.1
16	Participants/Incident cases	25,319/340	25,320/350	25,321/349	25,319/273	
	HR (95% CI)	1	1.03 (0.88, 1.21)	1.13 (0.95, 1.34)	1.14 (0.92, 1.42)	0.1
17	Participants/Incident cases	30,782/496	30,784/462	30,784/422	30,783/354	
	HR (95% CI)	1	0.99 (0.83, 1.17)	1.03 (0.85, 1.24)	1.12 (0.90, 1.41)	0.3

Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for (=main model) age (time scale), sex (for overall cancer), body mass index (continuous, kg/m^2), height (continuous, cm), physical activity (categorical IPAQ variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), educational level (categorical: less than high school degree, less than two years after high school degree, two and more years after high school degree), number of 24-hour dietary records (continuous), family history of cancer (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) and "Healthy" and "Western" dietary patterns (continuous variables, derived by principal component analysis).

Breast cancer models were additionally adjusted for: age at menarche (categorical: < 12 years old, ≥ 12 years old), age at first child (categorical: no child, before 30 years, 30 years and older), 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).

[1]Sex specific cut-offs for quartiles of total sugars, among all participants, were 68.99, 87.01 and 107.03 g/d in women and 78.53, 100.68 and 125.79 g/d in men.

[2]Multiple imputation for missing data was performed using the MICE method (9) by fully conditional specification (FCS, 20 imputed datasets) for the following covariates: physical activity level (13.9% of missing data), level of education (6.3% missing), family history of cancer (0.1% missing), smoking status (<0.1% missing), height (0.6% missing) and BMI (2.8% missing). Results were combined across imputation based on Rubin's combination rules using the SAS PROC MIANALYZE procedure.

Model 1: main model, plus omega-3 fatty acids and vitamin D intake, in g/day (continuous).
Model 2: main model, plus ultra-processed foods intake, in g/day (continuous).
Model 3: main model, adjusted for fruits and vegetables, whole foods, red/processed meat, sea products and dairy products intake, not adjusted for dietary pattern.
Model 4: main model, plus number of smoked cigarettes, in pack-years (continuous).
Model 5: main model, excluding cancer cases diagnosed during the first two years of each participant's follow-up.
Model 6: main model, with restriction of the study population to participants with at least four 24-hour dietary records during the first two years of follow-up.
Model 7: main model, excluding participants with baseline prevalence of type 2 diabetes, hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia.
Model 8: main model, excluding participants with prevalent or incident type 2 diabetes.
Model 9: main model, with multiple imputation.
Model 10: main model, with restriction of the study population to participants younger than 45.
Model 11: main model, with restriction of the study population to participants aged 45 years or older.
Model 12: main model, with restriction of the study population to participants with BMI <25kg/m².
Model 13: main model, with restriction of the study population to participants with BMI ≥25kg/m².
Model 14: main model, not adjusted for BMI.
Model 15: main model, with BMI as a time-dependent variable.
Model 16: main model, plus percentage of weight-gain during follow-up (<5% of weight gain / ≥5% of weight gain).
Model 17: main model, not excluding under-energy reporters.

References

1. 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;24:1119–30.

2. 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;54:395–404.

3. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, Cole TJ, Murgatroyd PR, Coward WA, Prentice AM. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. Eur J Clin Nutr. 1991;45:569–81.

4. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. HumNutr Clin Nutr. 1985;39 Suppl 1:5–41.

5. Anses. Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3 (INCA 3) [Internet]. Paris; 2017 Jun p. 566. Available from: https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de

6. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. Stat Med. 2010;29:1037–57.

7. Lange T, Vansteelandt S, Bekaert M. A simple unified approach for estimating natural direct and indirect effects. Am J Epidemiol. 2012;176:190–5.

8. WHO. Guideline: Sugars intake for adult and children [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=2033879

9. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, Wood AM, Carpenter JR. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. BMJ. 2009;338:b2393.

Annexe 2. Article "Glycaemic index, glycaemic load and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort"

International Journal of Epidemiology, 2022, 250–264
doi: 10.1093/ije/dyab169
Advance Access Publication Date: 7 September 2021
Original article

Harmful Diets

Glycaemic index, glycaemic load and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort

Charlotte Debras [1]* Eloi Chazelas,[1] Bernard Srour,[1] Chantal Julia,[1,2] Emmanuelle Kesse-Guyot,[1] Laurent Zelek,[1,3] Cédric Agaësse,[1] Nathalie Druesne-Pecollo,[1] Valentina A Andreeva,[1] Pilar Galan,[1] Serge Hercberg,[1,2] Paule Latino-Martel,[1] Mélanie Deschasaux-Tanguy [1] and Mathilde Touvier[1]

[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]Public Health Department, Avicenne Hospital, AP-HP, Bobigny, France and [3]Oncology Department, Avicenne Hospital, AP-HP, Bobigny, France

*Corresponding author. 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.
E-mail: c.debras@eren.smbh.univ-paris13.fr

Received 18 December 2020; Editorial decision 12 July 2021; Accepted 30 July 2021

Abstract

Background: Evidence is accumulating that high dietary glycaemic index (GI) and glycaemic load (GL) are potential risk factors for several metabolic disorders (e.g. type-2 diabetes, cardiovascular diseases), but remains limited concerning cancer risk. Although, mechanistic data suggest that consuming high-GI foods may contribute to carcinogenesis through elevated blood glucose levels, insulin resistance or obesity-related mechanisms. Our objective was to study the associations between dietary GI/GL and cancer.

Methods: In total, 103 020 French adults (median age = 40.2 years) from the NutriNet-Santé cohort (2009–2020) with no cancer or diabetes at baseline were included (705 137 person-years, median follow-up time = 7.7 years). Repeated 24-h dietary records linked with a detailed food-composition table (>3500 food/beverage items). We computed the average dietary GI and GL at the individual level. Associations between GI, GL, contribution of low- and medium/high-GI foods to energy and carbohydrate intake and cancer risk (overall, breast, prostate and colorectal) were assessed using multivariable Cox proportional-hazard models.

Results: Higher dietary GL was associated with higher overall cancer risk [$n = 3131$ cases, hazard ratios (HRs) for sex-specific quintile 5 vs 1 = 1.25, 95% confidence interval (CI) = 1.03–1.52; $P_{trend} = 0.008$] and specifically postmenopausal breast cancer ($n = 924$, $HR_{Q5vs.Q1} = 1.64$, 95% CI = 1.06–2.55; $P_{trend} = 0.03$). A higher contribution of low-GI food/beverages to energy intake was associated with lower cancer risk whereas a higher

©The Author(s) 2021; all rights reserved. Published by Oxford University Press on behalf of the International Epidemiological Association

contribution of medium/high-GI items to energy intake was positively associated with higher risk of overall, breast and postmenopausal breast cancers ($P_{trend} \leq 0.02$).
Conclusions: These results support a possible impact of GI/GL on cancer risk. If confirmed in other populations and settings, dietary GI/GL could be considered as modifiable risk factors for primary cancer prevention.
Trial registration: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03335644.

Key words: glycaemic index, glycaemic load, cancer risk, breast cancer, prospective cohort

Key Messages

- In this prospective study ($n = 103\,020$), higher dietary glycaemic load was associated with higher cancer risk, more specifically postmenopausal breast-cancer risk.
- A higher contribution of low glycaemic index (GI) foods was associated with lower overall cancer risk.
- A higher contribution of medium/high-GI foods was positively associated with higher risk of overall and breast cancers.
- Our results suggest that targeting a low-GI diet could be relevant to primary cancer prevention.

Introduction

Several dimensions of the diet have been identified as protective or deleterious by the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR).[1] Evidence concerning carbohydrates remains limited, thus no conclusion has been drawn concerning carbohydrate-related exposures and cancer risk. Carbohydrate-rich foods are varied and could play different roles in carcinogenesis: those containing dietary fibre (e.g. wholegrains, non-starchy fruit/vegetables) might decrease risk for some cancers, whereas processed foods, with high levels of sugars/starches, could be deleterious. Indeed, 'Western'-type diets including higher intakes of these 'fast foods', more particularly sugar-sweetened beverages, could lead to an energy imbalance resulting in increased risk of overweight and obesity that are well-known risk factors for some cancers. Independently of weight gain, other mechanisms are postulated (e.g. inflammation, oxidation or insulin resistance).[2–4] We recently observed that sugar-sweetened beverages and sugar intake in general were associated with higher cancer risk independently of weight status.[5,6] Glycaemic index (GI) was first introduced to assess the differential influence of foods/beverages on glycaemic response.[7] The GI of a food is the glycaemic response induced by its consumption, expressed on a scale (0–100), in comparison with the glycaemic response induced by a similar glucose intake from a reference food (i.e. glucose, white bread). The glycaemic load (GL) of a food is the product of its GI and carbohydrate content, expressed in grams (e.g. g/100 g, g/serving). GI/GL averaged at an individual diet level have been studied for their associations with various health outcomes[8–12] (e.g. diabetes, mortality, obesity, cardiometabolic diseases). From a mechanistic standpoint, GI/GL may also be involved in cancer aetiology through an elevation of blood glycemia (though the link between hyperglycemia and cancer is still debated[13]) or by other mechanisms, e.g. involving the insulin growth factor (IGF) axis.[14–16] However, current epidemiological evidence so far is limited and incongruous. Associations have been suggested between GI and endometrial,[1] colorectal,[10,17] bladder and kidney[17] cancers. However, except for endometrial cancer, for which a 'probable' increased risk has been identified with GL,[1] collective expertise bodies such as the WCRF stated that available studies were still insufficient to conclude regarding associations between GI/GL and cancer risk.[1] They recommend new large-scale prospective studies to advance knowledge on this question. In addition, so far, epidemiological studies have only used average dietary GI or GL as the overall indicators,[18] but they might not be the most adequate markers of postprandial glycemia and their relevance to properly reflect the effect on glycemia has been questioned several times.[10,18,19] In fact, the average GI or GL of the diet does not account for the variability of the GI of foods consumed. Indeed, for the same average of dietary GI, dietary patterns can be highly divergent, reflecting either mainly medium-GI food consumption or consumption of foods with high and with low GIs, resulting in

different glycaemic responses according to the pattern. Investigating the contribution to the diet of foods with high and with low GI (as done in the present study) better accounts for this variability.

Our objective was to investigate the average dietary GI/GL, contribution of foods with either low- or medium/high-GI to daily caloric and carbohydrate intakes in association with cancer risk in a large prospective cohort.

Methods

Study population and data collection

The ongoing web-based NutriNet-Santé cohort was launched in May 2009. It aims at studying the associations between nutrition and health. As previously described,[20] participants are adult volunteers (≥18 years) with access to the Internet recruited from the general French population. Baseline is defined when participants finish completing a set of five self-administrated questionnaires regarding demographic, socio-economic and lifestyle characteristics[21] (e.g. sex, date of birth, education, occupation, smoking status, number of children), anthropometric data[22,23] (height, weight), health status (e.g. personal/family history of diseases, medical treatments), physical activity [7-day International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)[24]] and dietary intakes. All information is strictly anonymous, collected using a dedicated web-interface (etude-nutrinet-sante.fr/) and electronic informed consent is provided. The NutriNet-Santé study was approved by institutional review boards (Inserm, CNIL).

At inclusion and every 6 months thereafter, participants complete a series of three non-consecutive, web-based 24-h dietary records (validated against an interview by a trained dietitian[25] and against blood and urinary biomarkers[26,27]) randomly assigned over a 2-week period (2 weekdays and 1 weekend day). Having dietary records completed every 6 months enabled the capture of intakes at different times of the year/different seasons for the same participant. For this prospective analysis, the mean of all records completed during the first 2 years of follow-up was calculated to obtain an estimate of the average intake during this period. To facilitate readership, throughout the text, the term 'food' refers to both food and beverages. Energy and nutrient intakes were computed using the NutriNet-Santé food-composition database (>3500 items[28]).

Each food item from the NutriNet-Santé database was attributed a GI, based on published values from the University of Sydney GI Table[29] (values obtained among non-diabetic adults) when direct matching was possible and according to previously described decision rules when no direct matching was possible.[30,31] The level of detail in NutriNet-Santé databases for food and beverage items allowed us to account for various GI/GL values according to mixed dishes (vs the same ingredients consumed separately) and varying cooking methods. Detailed methodology for determining GI values in the NutriNet-Santé food-composition database is available in Supplementary Figure S1 (available as Supplementary data at *IJE* online). The average dietary GI (no unit) is the sum of all food GIs multiplied by carbohydrate intake divided by total carbohydrate intake. Dietary GL (g/d) corresponds to all food GIs multiplied by carbohydrate intake divided by 100. The following formulae were used to compute GI and GL at an individual diet level:

$$Average\ dietary\ GI = \frac{\sum_{i=1}^{n} GI_i * carbohydrates_i}{\sum_{i=1}^{n} carbohydrates_i}$$

$$Dietary\ GL = \frac{\sum_{i=1}^{n} GI_i * carbohydrates_i}{100}$$

Contribution of low-GI foods [GI ≤ 55 (18)] to energy intake was computed by summing the energy intake from all low-GI foods consumed and dividing that number by the total energy intake. Similarly, the contribution of low-GI foods to the total carbohydrate intake was obtained by dividing the carbohydrate intake from low-GI foods by the total carbohydrate intake. The ratios were also calculated to obtain the respective contribution of medium/high-GI foods [GI > 55 (18)] to total energy and carbohydrate intakes.

Health status was described at enrolment and reassessed every 6 months. Health events, medical treatments and exams could also be declared at any time via a dedicated secured online platform. A cross-linkage of the cohort to French medico-administrative databases and the national cause-specific mortality registry limited potential bias due to unreported cancer cases and incomplete death and health data. In this study, all first primary cancers diagnosed between baseline and 22 January 2020 were considered as cases except for basal cell carcinoma, which was not considered as cancer (Supplementary Methods, available as Supplementary data at *IJE* online, provide details on cancer case ascertainment).

Statistical analysis

Participant selection is presented in Supplementary Figure S2 (available as Supplementary data at *IJE* online). Baseline characteristics of the study population were

examined across sex-specific quintiles of dietary GL and were compared using analysis of variance (ANOVA) tests for continuous variables or χ^2 tests for categorical variables. Associations between average dietary GI, dietary GL, contribution of low- and medium/high-GI foods to daily caloric and carbohydrate intakes and the risk of first primary cancer (overall, breast, prostate and colorectal, i.e. the main cancer sites in France[32]) were investigated using cause-specific Cox proportional-hazard models with age as the timescale. Participants contributed person-time from their inclusion in the cohort until date of cancer diagnosis, last completed questionnaire, death or 22 January 2020, whichever occurred first. Death and cancer cases from sites other than the one under study were considered as competing events and censored at the date of the event. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated for exposures coded as sex-specific quintiles (quintile 1 = reference category). *P*-for-trend was obtained using the ordinal score of quintiles. Proportional-hazards assumption was verified using the rescaled Schoenfeld-type residuals method. Linearity assumption was verified using restricted cubic spline functions.[33] Missing values for any covariates were handled using the Multiple Imputation by Chained Equations method[34] (20 imputed data sets) (Supplementary Methods, available as Supplementary data at *IJE* online). The main analyses were adjusted for several covariates: socio-demographic [age (timescale), sex (except for breast- and prostate-cancer analyses), educational level, occupational categories, monthly income], lifestyle (physical activity, smoking status), anthropometric characteristics [body mass index (BMI), height], personal/family medical history (prevalent dyslipidemia, family history of cancer), number of 24-h dietary records and baseline intakes of both food groups and key nutrients for which a role in cancer aetiology has been strongly suggested[1] (energy, alcohol, sodium, saturated fatty acids, fibre, fruit and vegetables, wholegrains, meat, sea products and dairy products). Breast- cancer analyses were additionally adjusted for: age at menarche, age at first child, 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 the footnotes to the main results table. Since breast cancer aetiology and associated risk factors may be different before and after menopause, notably due to changing sex-hormone patterns, we also explored the associations among non-menopausal and menopausal women separately. 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.

A series of sensitivity analyses were performed to assess the robustness of the findings. To limit potential residual confounding, additional adjustments were tested for 'healthy' and 'Western' dietary patterns (instead of individual food groups), number of smoked cigarettes in pack-years, carbohydrate intake and baseline prevalence of hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia. Besides, as exploratory analyses, we tested whether the associations were modified (weakened or cancelled) when accounting for parameters potentially in the causal pathway (i.e. adjustment for percentage of weight gain during follow-up, exclusion of incident diabetes). Stratified analysis on baseline BMI (<25; ≥25 kg/m^2) and age (<45; ≥45 years) were also performed to remove any potential confounding in each stratum and to investigate a potential interaction between GI/GL variables and these factors. These interactions were also formally tested. Restriction of the study sample to participants with at least four 24-h dietary records was performed to test a potential influence of the precision of dietary-exposure estimates on the results. Last, excluding cancer cases diagnosed during the first 2 years of follow-up was also tested to challenge potential reverse causality bias. A model with multiple imputation incorporating outcome variables was also tested.

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

In total, 103 020 participants (79.1% women) were included in the analyses. The mean age at baseline was 41.9 years (SD = 14.4). The mean number of 24-h dietary records was 5.5 (SD = 3.0). As shown in Table 1, participants in the highest quintile of dietary GL tended to be younger, non-smokers, with a higher level of education. They had higher intakes of energy, saturated fatty acids, sodium, fibre, fruit and vegetables, wholegrains and dairy products, and lower intakes of meat and sea products.

In the cohort, foods with the highest GI were white rice (GI = 76.0), honey (GI = 74.0) and breakfast cereals (GI = 73.4) (Figure 1). Bread contributed to 27.0% of the dietary GL, sugary foods (e.g. cakes, cookies, pastries) to 26.5%, starchy foods (e.g. rice, pasta, tubers) to 11.1% and fresh fruit to 8.2% (Figure 2).

During follow-up (705 137 person-years, median follow-up time = 7.7 years), 3131 cancer cases were diagnosed (924 breast—352 premenopausal, 572 postmenopausal, 365 prostate, 244 colorectal cancers). The mean age at diagnosis was 59.3 ± 12.3 years. Table 2 shows the associations between each exposure variable and cancer risk. The proportional-hazards assumption of the Cox

Table 1 Baseline characteristics of the study population, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2020 ($n = 103\ 020$)[a]

Characteristics	All participants	Sex-specific quintiles of dietary glycaemic load[b]					*P*-value[c]
		1	2	3	4	5	
Number of participants	103 020	20 603	20 604	20 605	20 604	20 604	
Age, years [mean (SD)]	41.85 (14.40)	44.84 (14.68)	43.16 (14.60)	41.70 (14.43)	40.37 (14.07)	39.16 (13.50)	<0.0001
Female sex	81 526 (79.14)	16 305 (79.14)	16 305 (79.14)	16 306 (79.14)	16 305 (79.14)	16 305 (79.14)	<0.0001
Follow-up time, years [mean (SD)]	6.84 (2.99)	6.61 (3.08)	6.87 (2.96)	6.93 (2.96)	6.96 (2.94)	6.85 (3.01)	<0.0001
Number of 24-h dietary records [mean (SD)]	5.53 (3.03)	4.79 (2.80)	5.63 (3.08)	5.84 (3.08)	5.9 (3.08)	5.47 (2.96)	<0.0001
Height, cm [mean (SD)]	167.01 (8.16)	165.65 (8.07)	166.17 (8.08)	166.92 (8.03)	167.62 (8.06)	168.69 (8.23)	<0.0001
Body mass index, kg/m^2 [mean (SD)]	23.60 (4.34)	24.15 (4.48)	23.54 (4.18)	23.45 (4.16)	23.32 (4.16)	23.52 (4.67)	<0.0001
Family history of cancer	38 594 (37.46)	8081 (39.22)	7960 (38.63)	7917 (38.42)	7436 (36.09)	7200 (34.94)	<0.0001
Higher education							<0.0001
No	17 618 (17.10)	4528 (21.98)	3823 (18.55)	3372 (16.36)	2952 (14.33)	2943 (14.28)	
Yes, <2 years	17 907 (17.38)	3723 (18.07)	3591 (17.43)	3523 (17.10)	3492 (16.95)	3578 (17.37)	
Yes, ≥2 years	67 495 (65.52)	12 352 (59.95)	13 190 (64.02)	13 710 (66.54)	14 160 (68.72)	14 083 (68.35)	
Smoking status							<0.0001
Current	17 947 (17.42)	4687 (22.75)	3770 (18.30)	3405 (16.53)	3096 (15.03)	2989 (14.51)	
Former	32 815 (31.85)	7270 (35.29)	6914 (33.56)	6581 (31.94)	6142 (29.81)	5908 (28.67)	
Never	52 258 (50.73)	8646 (41.96)	9920 (48.15)	10 619 (51.54)	11 366 (55.16)	11 707 (56.82)	
IPAQ physical-activity level[d]							<0.0001
Low	21 553 (20.92)	4392 (21.32)	4330 (21.02)	4297 (20.85)	4264 (20.70)	4270 (20.72)	
Moderate	38 296 (37.17)	7188 (34.89)	7653 (37.14)	7866 (38.18)	7984 (38.75)	7605 (36.91)	
High	28 851 (28.01)	5957 (28.91)	5706 (27.69)	5686 (27.60)	5572 (27.04)	5930 (28.78)	
Missing	14 320 (13.90)	3066 (14.88)	2915 (14.15)	2756 (13.38)	2784 (13.51)	2799 (13.58)	
Number of biological children [mean (SD)]	1.27 (1.28)	1.33 (1.23)	1.29 (1.23)	1.24 (1.42)	1.23 (1.23)	1.24 (1.26)	<0.0001
Menopausal or perimenopausal	22 240 (27.28)	5905 (36.22)	5025 (30.82)	4392 (26.93)	3809 (23.36)	3109 (19.07)	<0.0001
Hormonal treatment for menopause[e]	3437 (4.22)	898 (5.51)	823 (5.05)	699 (4.29)	573 (3.51)	444 (2.72)	<0.0001
Oral contraception[f]	23 005 (28.22)	3945 (24.20)	4422 (27.12)	4726 (28.98)	4957 (30.40)	4955 (30.39)	<0.0001
Age at menarche, years							<0.0001
12 or after	66 466 (81.53)	12 767 (78.30)	13 247 (81.25)	13 320 (81.69)	13 468 (82.60)	13 664 (83.80)	
Before 12	14 974 (18.37)	3 517 (21.57)	3 047 (18.69)	2 973 (18.23)	2 814 (17.26)	2 623 (16.09)	
Never	86 (0.11)	21 (0.13)	11 (0.07)	13 (0.08)	23 (0.14)	18 (0.11)	
Age at first child, years							<0.0001
30 or after	12 154 (14.91)	2340 (14.35)	2385 (14.63)	2384 (14.62)	2444 (14.99)	2601 (15.95)	
Before 30	36 407 (44.66)	8066 (49.47)	7603 (46.63)	7123 (43.68)	6895 (42.29)	6720 (41.21)	
No children	32 965 (40.43)	5899 (36.18)	6317 (38.74)	6799 (41.70)	6966 (42.72)	6984 (42.83)	

(Continued)

Table 1 Continued

Characteristics	All participants	Sex-specific quintiles of dietary glycaemic load[b]					*P*-value[c]
		1	2	3	4	5	
Energy intake without alcohol, kcal/d [mean (SD)]	1898.78 (472.09)	1496.65 (338.31)	1720.92 (311.64)	1865.60 (331.48)	2032.70 (351.24)	2378.02 (476.96)	<0.0001
Alcohol intake, g/d [mean (SD)]	7.64 (11.73)	9.25 (13.74)	8.27 (12.10)	7.45 (11.23)	6.87 (10.41)	6.36 (10.64)	<0.0001
Saturated fatty acids intake, g/d [mean (SD)]	33.16 (12.20)	26.45 (9.79)	30.57 (9.75)	32.85 (10.52)	35.49 (11.36)	40.43 (14.28)	<0.0001
Sodium intake, mg/d [mean (SD)]	2708.42 (887.52)	2261.98 (783.19)	2499.80 (745.52)	2667.51 (765.9)	2868.14 (816.19)	3244.67 (979.29)	<0.0001
Dietary fibre intake, g/d [mean (SD)]	19.46 (7.30)	15.51 (6.07)	17.78 (5.94)	19.16 (6.15)	20.74 (6.64)	24.11 (8.40)	<0.0001
Average dietary glycaemic index [mean (SD)]	50.71 (3.93)	48.02 (4.79)	50.12 (3.30)	50.93 (3.13)	51.65 (3.11)	52.82 (3.30)	<0.0001
Dietary glycaemic load, g/d [mean (SD)]	101.16 (32.20)	62.89 (14.17)	84.98 (10.20)	98.84 (11.44)	114.05 (13.38)	145.06 (27.30)	<0.0001
Energy from low-GI foods, % [mean (SD)]	74.89 (9.33)	79.00 (10.01)	75.83 (8.98)	74.54 (8.68)	73.26 (8.53)	71.83 (8.75)	<0.0001
Energy from medium/high-GI foods, % [mean (SD)]	22.63 (11.68)	16.31 (12.43)	21.55 (11.26)	23.43 (10.81)	25.10 (10.44)	26.76 (10.51)	<0.0001
Carbohydrates from low-GI foods, % [mean (SD)]	48.99 (15.07)	53.40 (18.00)	49.56 (15.13)	48.43 (14.15)	47.29 (13.53)	46.26 (12.98)	<0.0001
Carbohydrates from medium/high-GI foods, % [mean (SD)]	45.90 (21.17)	36.27 (25.29)	45.11 (21.22)	47.52 (19.56)	49.50 (18.23)	51.09 (17.32)	<0.0001
Fruit and vegetable intake, g/d [mean (SD)]	404.17 (222.19)	358.66 (206.14)	387.25 (201.86)	401.51 (208.55)	419.24 (219.34)	454.17 (258.70)	<0.0001
Whole food intake, g/d [mean (SD)]	34.38 (46.52)	28.59 (34.81)	31.97 (39.89)	33.84 (42.79)	35.13 (46.29)	42.38 (62.76)	<0.0001
Meat intake, g/d [mean (SD)]	100.88 (61.36)	107.4 (67.94)	99.47 (57.31)	97.95 (57.49)	98.14 (57.63)	101.44 (65.12)	<0.0001
Sea-food intake, g/d [mean (SD)]	37.01 (38.73)	42.31 (45.30)	37.90 (37.94)	35.76 (36.17)	34.87 (35.50)	34.19 (37.37)	<0.0001
Dairy-product intake, g/d [mean (SD)]	196.11 (148.91)	177.25 (146.87)	184.21 (138.64)	194.3 (140.54)	203.18 (147.26)	221.63 (165.67)	<0.0001

[a]Values are numbers (percentages) unless stated otherwise. 1 kcal = 4.18 kJ = 0.00418 MJ. IPAQ, International Physical Activity Questionnaire.
[b]Sex-specific quintiles of dietary GL; sex-specific cut-offs for quintiles were 72.79, 86.97, 99.88 and 116.65 g/d in women and 93.61, 111.44, 128.13 and 149.64 g/d in men.
[c]*P*-values for crude comparison between sex-specific quintiles of GL by ANOVA or χ^2 test where appropriate.
[d]Available for 88 700 participants, categorized into high, moderate and low categories according to IPAQ guidelines.
[e]Among menopausal women.
[f]Among premenopausal women.

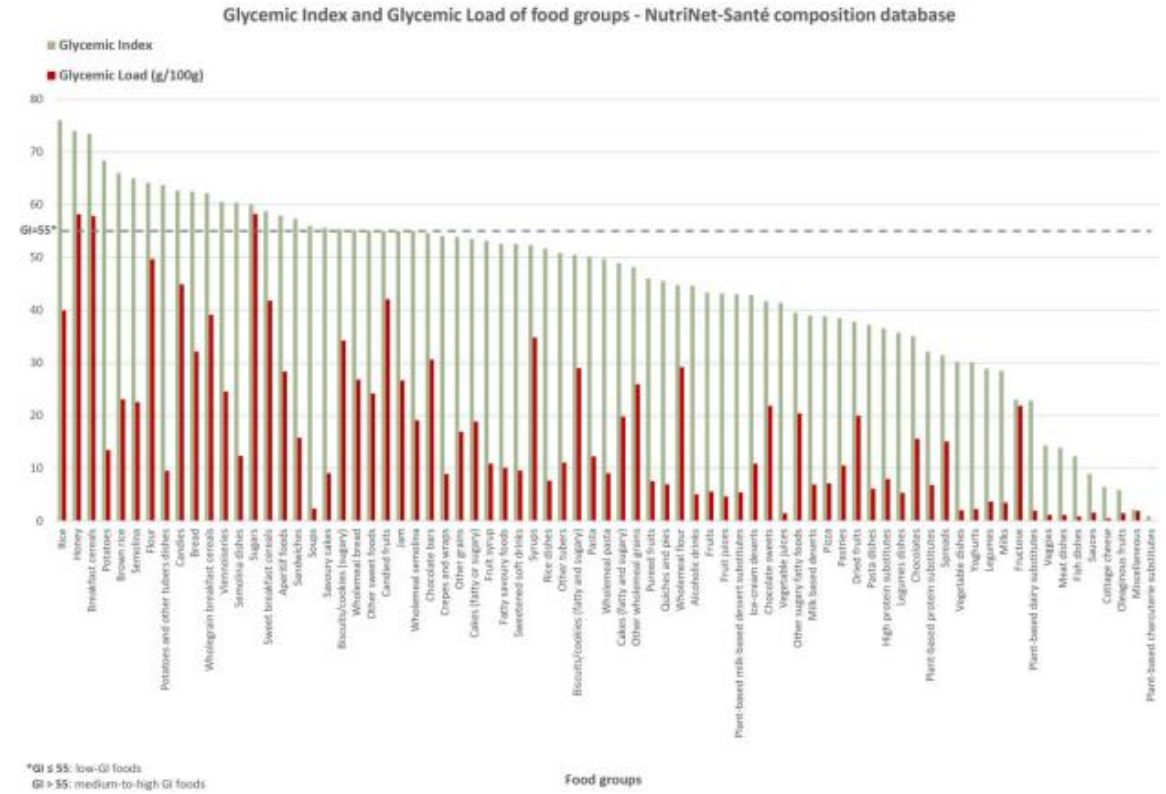


Figure 1 Glycaemic index and glycaemic load of food groups—NutriNet-Santé composition database

models was met (Supplementary Figure S3, available as Supplementary data at *IJE* online), as well as the linearity assumptions (Supplementary Figure S4, available as Supplementary data at *IJE* online).

GL was associated with increased overall (HR for quintile 5 vs quintile 1 = 1.25, 95% CI = 1.03–1.52; $P_{trend} = 0.008$) and postmenopausal breast cancers ($HR_{Q5vs.Q1} = 1.64$, 95% CI = 1.06–2.55; $P_{trend} = 0.03$). Borderline associations were observed for GI and higher risk of overall ($HR_{Q5vs.Q1} = 1.12$, 95% CI = 0.99–1.27; $P_{trend} = 0.09$), premenopausal breast ($HR_{Q5vs.Q1} = 1.47$, 95% CI = 1.01–2.13; $P_{trend} = 0.08$) and colorectal cancers ($HR_{Q5vs.Q1} = 1.43$, 95% CI = 0.92–2.24; $P_{trend} = 0.07$). A higher contribution of low-GI foods to energy intake was associated with lower risk of overall cancer ($HR_{Q5vs.Q1} = 0.83$, 95% CI = 0.74–0.94; $P_{trend} = 0.005$); this association was borderline for risk of breast cancer ($HR_{Q5vs.Q1} = 0.78$, 95% CI = 0.62–0.99; $P_{trend} = 0.07$). A higher contribution of medium/high-GI foods to caloric intake was associated with a higher risk of overall ($HR_{Q5vs.Q1} = 1.21$, 95% CI = 1.07–1.38; $P_{trend} = 0.002$) and breast cancers ($HR_{Q5vs.Q1} = 1.34$, 95% CI = 1.05–1.71; $P_{trend} = 0.04$). Associations were stronger for postmenopausal breast cancer ($HR_{Q5vs.Q1} = 1.36$, 95% CI = 1.00–1.84; $P_{trend} = 0.02$) than for premenopausal breast cancer for which similar non-significant trends were observed. No association was detected for prostate and colorectal cancers. Similarly, when the contribution of low-GI foods to carbohydrate intake was higher, overall ($HR_{Q5vs.Q1} = 0.80$, 95% CI = 0.71–0.91; $P_{trend} = 0.0006$), breast ($HR_{Q5vs.Q1} = 0.74$, 95% CI = 0.59–0.92; $P_{trend} = 0.02$) and postmenopausal breast ($HR_{Q5vs.Q1} = 0.69$, 95% CI = 0.52–0.92; $P_{trend} = 0.03$) cancer risks were lower. A higher contribution of medium/high-GI foods to carbohydrate intake was associated with increased risk of overall ($HR_{Q5vs.Q1} = 1.27$, 95% CI = 1.13–1.44; $P_{trend} = 0.0001$) and breast ($HR_{Q5vs.Q1} = 1.48$, 95% CI = 1.18–1.86; $P_{trend} = 0.002$) cancers. The later association was significant for both premenopausal ($HR_{Q5vs.Q1} = 1.49$, 95% CI = 1.03–2.17; $P_{trend} = 0.04$) and postmenopausal ($HR_{Q5vs.Q1} = 1.44$, 95% CI = 1.08–1.93; $P_{trend} = 0.03$) breast cancers.

Results from sensitivity analyses showed the consistency of our findings (Supplementary Results, available as Supplementary data at *IJE* online).

Discussion

In this prospective cohort, higher dietary GL was associated with higher overall and postmenopausal breast-cancer

Table 2 Association between average dietary GI and GL (g/d), contribution of low-GI foods and medium/high-GI foods to energy and carbohydrate intakes (%) and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2020 ($n = 103\,020$)[a]

Cancer site	Exposure		Sex-specific quintiles[b]					*P*-trend
			1	2	3	4	5	
All cancers	GI	Participants/Incident case	20 603/588	20 604/656	20 605/661	20 604/663	20 604/563	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.95–1.19)	1.06 (0.95–1.19)	1.08 (0.96–1.22)	1.12 (0.99–1.27)	0.09
	GL (g/d)	Participants/Incident case	20 603/642	20 604/655	20 605/666	20 604/614	20 604/554	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.94–1.19)	1.17 (1.03–1.33)	1.19 (1.03–1.38)	1.25 (1.03–1.52)	0.008
	Energy from low-GI foods (%)	Participants/Incident case	20 603/545	20 604/624	20 605/690	20 604/668	20 604/604	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.86–1.08)	1.00 (0.89–1.12)	0.93 (0.83–1.05)	0.83 (0.74–0.94)	0.005
	Energy from medium/high-GI foods (%)	Participants/Incident case	20 603/512	20 604/688	20 605/713	20 604/665	20 604/553	
		HR (95% CI)	1	1.14 (1.02–1.28)	1.22 (1.09–1.38)	1.23 (1.09–1.38)	1.21 (1.07–1.38)	0.002
	Carbohydrates from low-GI foods (%)	Participants/Incident case	20 603/758	20 604/675	20 605/596	20 604/587	20 604/515	
		HR (95% CI)	1	0.92 (0.83–1.02)	0.84 (0.76–0.94)	0.90 (0.80–1.00)	0.80 (0.71–0.91)	0.0006
	Carbohydrates from medium/high-GI foods (%)	Participants/Incident case	20 603/471	20 604/591	20 605/601	20 604/697	20 604/771	
		HR (95% CI)	1	1.14 (1.01–1.29)	1.09 (0.96–1.24)	1.21 (1.07–1.37)	1.27 (1.13–1.44)	0.0001
Breast cancer	GI	Participants/Incident case	16 305/169	16 305/190	16 306/209	16 305/191	16 305/165	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.87–1.32)	1.18 (0.96–1.46)	1.12 (0.90–1.40)	1.21 (0.96–1.54)	0.1
	GL (g/d)	Participants/Incident case	16 305/172	16 305/200	16 306/194	16 305/191	16 305/167	
		HR (95% CI)	1	1.17 (0.94–1.45)	1.20 (0.94–1.53)	1.29 (0.98–1.70)	1.29 (0.90–1.84)	0.1
	Energy from low-GI foods (%)	Participants/Incident case	16 305/157	16 305/179	16 306/213	16 305/202	16 305/173	
		HR (95% CI)	1	0.92 (0.74–1.15)	1.02 (0.83–1.26)	0.93 (0.75–1.15)	0.78 (0.62–0.99)	0.07
	Energy from medium/high-GI foods (%)	Participants/Incident case	16 305/137	16 305/212	16 306/227	16 305/188	16 305/160	
		HR (95% CI)	1	1.27 (1.02–1.58)	1.43 (1.15–1.79)	1.29 (1.03–1.63)	1.34 (1.05–1.71)	0.04
	Carbohydrates from low-GI foods (%)	Participants/Incident case	16 305/221	16 305/190	16 306/185	16 305/182	16 305/146	
		HR (95% CI)	1	0.85 (0.70–1.04)	0.86 (0.70–1.05)	0.88 (0.72–1.08)	0.74 (0.59–0.92)	0.02
	Carbohydrates from medium/high-GI foods (%)	Participants/Incident case	16 305/126	16 305/179	16 306/189	16 305/197	16 305/233	
		HR (95% CI)	1	1.23 (0.97–1.55)	1.25 (0.99–1.58)	1.27 (1.00–1.60)	1.48 (1.18–1.86)	0.002
Premenopausal breast cancer	GI	Participants/Incident case	12 477/58	12 477/71	12 477/81	12 477/67	12 477/75	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.77–1.57)	1.26 (0.89–1.79)	1.09 (0.75–1.58)	1.47 (1.01–2.13)	0.08
	GL (g/d)	Participants/Incident case	12 477/64	12 477/62	12 477/75	12 477/86	12 477/65	
		HR (95% CI)	1	0.91 (0.62–1.32)	1.11 (0.74–1.65)	1.32 (0.84–2.06)	1.08 (0.60–1.94)	0.3
	Energy from low-GI foods (%)	Participants/Incident case	12 477/68	12 477/67	12 477/76	12 477/77	12 477/64	
		HR (95% CI)	1	0.86 (0.61–1.21)	0.95 (0.68–1.33)	0.94 (0.67–1.32)	0.83 (0.57–1.19)	0.5
	Energy from medium/high-GI foods (%)	Participants/Incident case	12 477/50	12 477/77	12 477/85	12 477/65	12 477/75	
		HR (95% CI)	1	1.25 (0.87–1.81)	1.42 (0.99–2.05)	1.11 (0.76–1.64)	1.48 (1.01–2.16)	0.2
	Carbohydrates from low-GI foods (%)	Participants/Incident case	12 477/82	12 477/78	12 477/60	12 477/77	12 477/55	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.71–1.32)	0.77 (0.55–1.08)	1.05 (0.76–1.44)	0.81 (0.57–1.16)	0.4
	Carbohydrates from medium/high-GI foods (%)	Participants/Incident case	12 477/46	12 477/69	12 477/67	12 477/81	12 477/89	
		HR (95% CI)	1	1.31 (0.89–1.92)	1.20 (0.81–1.77)	1.39 (0.96–2.04)	1.49 (1.03–2.17)	0.04

(Continued)

Table 2 Continued

Cancer site	Exposure		Sex-specific quintiles[b]					*P*-trend
			1	2	3	4	5	
Postmenopausal breast cancer	GI	Participants/Incident case	5670/98	5671/122	5671/116	5671/120	5671/116	
		HR (95% CI)	1	1.13 (0.86–1.48)	1.09 (0.83–1.45)	1.13 (0.85–1.50)	1.21 (0.90–1.63)	0.3
	GL (g/d)	Participants/Incident case	5670/96	5671/104	5671/127	5671/113	5671/132	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.80–1.44)	1.36 (1.00–1.85)	1.26 (0.89–1.79)	1.64 (1.06–2.55)	0.03
	Energy from low-GI foods (%)	Participants/Incident case	5670/102	5671/124	5671/132	5671/118	5671/96	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.84–1.42)	1.11 (0.85–1.44)	0.99 (0.75–1.31)	0.86 (0.64–1.16)	0.2
	Energy from medium/high-GI foods (%)	Participants/Incident case	5670/83	5671/110	5671/136	5671/130	5671/113	
		HR (95% CI)	1	1.13 (0.84–1.51)	1.41 (1.06–1.87)	1.38 (1.03–1.84)	1.36 (1.00–1.84)	0.02
	Carbohydrates from low-GI foods (%)	Participants/Incident case	5670/130	5671/114	5671/121	5671/116	5671/91	
		HR (95% CI)	1	0.82 (0.63–1.05)	0.86 (0.67–1.11)	0.83 (0.64–1.07)	0.69 (0.52–0.92)	0.03
	Carbohydrates from medium/high-GI foods (%)	Participants/Incident case	5670/83	5671/114	5671/126	5671/116	5671/133	
		HR (95% CI)	1	1.16 (0.87–1.54)	1.28 (0.96–1.70)	1.17 (0.87–1.57)	1.44 (1.08–1.93)	0.03
Prostate cancer	GI	Participants/Incident case	4298/69	4299/76	4299/83	4299/79	4299/58	
		HR (95% CI)	1	0.88 (0.63–1.23)	0.89 (0.64–1.25)	0.83 (0.58–1.17)	0.74 (0.50–1.08)	0.1
	GL (g/d)	Participants/Incident case	4298/74	4299/68	4299/93	4299/66	4299/64	
		HR (95% CI)	1	0.78 (0.55–1.11)	1.11 (0.77–1.60)	0.76 (0.49–1.19)	0.71 (0.40–1.27)	0.4
	Energy from low-GI foods (%)	Participants/Incident case	4298/59	4299/67	4299/95	4299/81	4299/63	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.67–1.36)	1.34 (0.96–1.86)	1.16 (0.82–1.63)	1.00 (0.68–1.46)	0.6
	Energy from medium/high-GI foods (%)	Participants/Incident case	4298/48	4299/83	4299/96	4299/80	4299/58	
		HR (95% CI)	1	1.34 (0.93–1.93)	1.44 (1.01–2.06)	1.22 (0.84–1.78)	1.07 (0.72–1.60)	0.9
	Carbohydrates from low-GI foods (%)	Participants/Incident case	4298/94	4299/75	4299/72	4299/73	4299/51	
		HR (95% CI)	1	0.87 (0.64–1.18)	0.88 (0.64–1.20)	1.12 (0.81–1.54)	0.85 (0.59–1.23)	0.9
	Carbohydrates from medium/high-GI foods (%)	Participants/Incident case	4298/41	4299/74	4299/74	4299/83	4299/93	
		HR (95% CI)	1	1.66 (1.12–2.45)	1.32 (0.89–1.95)	1.32 (0.89–1.94)	1.37 (0.93–2.02)	0.6
Colorectal cancer	GI	Participants/Incident case	20 603/45	20 604/41	20 605/60	20 604/49	20 604/49	
		HR (95% CI)	1	0.93 (0.60–1.42)	1.39 (0.93–2.09)	1.16 (0.75–1.79)	1.43 (0.92–2.23)	0.07
	GL (g/d)	Participants/Incident case	20 603/64	20 604/59	20 605/44	20 604/40	20 604/37	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.72–1.56)	0.95 (0.60–1.51)	1.05 (0.61–1.80)	1.30 (0.65–2.62)	0.7
	Energy from low-GI foods (%)	Participants/Incident case	20 603/32	20 604/51	20 605/52	20 604/53	20 604/56	
		HR (95% CI)	1	1.34 (0.86–2.09)	1.27 (0.81–1.99)	1.25 (0.79–1.96)	1.23 (0.78–1.96)	0.6
	Energy from medium/high-GI foods (%)	Participants/Incident case	20 603/52	20 604/48	20 605/54	20 604/56	20 604/34	
		HR (95% CI)	1	0.83 (0.56–1.25)	0.98 (0.66–1.46)	1.11 (0.74–1.65)	0.81 (0.51–1.28)	0.9
	Carbohydrates from low-GI foods (%)	Participants/Incident case	20 603/57	20 604/47	20 605/47	20 604/44	20 604/49	
		HR (95% CI)	1	0.91 (0.61–1.34)	0.95 (0.64–1.41)	1.01 (0.67–1.51)	1.09 (0.73–1.65)	0.6
	Carbohydrates from medium/high-GI foods (%)	Participants/Incident case	20 603/42	20 604/52	20 605/44	20 604/48	20 604/58	
		HR (95% CI)	1	1.24 (0.82–1.88)	0.97 (0.62–1.50)	0.98 (0.64–1.51)	1.07 (0.70–1.63)	0.8

HR, cause-specific hazard ratio; CI, confidence interval; GI, glycaemic index; GL, glycaemic load.

[a]Median follow-up time for overall, breast, premenopausal breast, postmenopausal breast, prostate and colorectal cancers were, respectively, 4.2, 4.0, 3.8, 4.2, 4.1 and 4.2 years. Person-years were, respectively, 705 137, 553 411, 408 325, 226 665, 151 727 and 705 137. Multivariable Cox proportional-hazard models were adjusted for (=main model): age (timescale), sex (except for breast and prostate), body mass index (continuous, kg/m^2), height (continuous, cm), physical activity (categorical IPAQ variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), educational level (categorical: less than high-school degree, <2 years after high-school degree, ≥2 years after high-school degree), occupational categories (categorical: unemployed, student, self-employed/farmer, employee/manual worker, intermediate professions, managerial staff/intellectual profession, retired), monthly income (categorical: <1200, 1200–1800, 1800–2700, >2700 euros, unknown/unwilling to answer), number of 24-h dietary records (continuous), family history of cancer (categorical: yes, no), prevalent dyslipidemia (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/d), alcohol (continuous, g/d), sodium (continuous, g/d), saturated fatty acids (continuous, g/d), fibre (continuous, g/d), fruit and vegetables (continuous, g/d), wholegrains (continuous, g/d), meat (continuous, g/d), sea products (continuous, g/d) and dairy products (continuous, g/d) intakes.

Breast-cancer analyses were additionally adjusted for: age at menarche (categorical: <12 years, ≥12 years), age at first child (categorical: no child, before 30 years, ≥30 years), 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).

[b]Sex-specific cut-offs for quintiles of GI were 47.67, 49.75, 51.44 and 53.39 in women (47.82, 49.88, 51.56 and 53.55 in premenopausal women and 47.36, 49.47, 51.14 and 52.97 in postmenopausal women) and 48.94, 50.92, 52.52 and 54.43 in men.

Sex-specific cut-offs for quintiles of GL were 72.79, 86.97, 99.88 and 116.65 g/d in women (74.81, 88.97, 102.06 and 118.73 g/d in premenopausal women and 69.29, 82.58, 94.91 and 111.13 g/d in postmenopausal women) and 93.61, 111.44, 128.13 and 149.64 g/d in men.

Sex-specific cut-offs for quintiles of energy intake from low-GI foods were 68.25%, 73.86%, 78.19% and 82.96% of kcal/d in women (67.69%, 73.35%, 77.69% and 82.42% of kcal/d in premenopausal women and 69.76%, 75.15%, 79.33% and 84.05% of kcal/d in postmenopausal women) and 65.54%, 71.17%, 75.83% and 80.82% of kcal/d in men.

Sex-specific cut-offs for quintiles of energy intake from medium/high-GI foods were 14.26%, 20.61%, 25.28% and 31.05% of kcal/d in women (14.84%, 21.12%, 25.82% and 31.62% of kcal/d in premenopausal women and 13.49%, 19.55%, 24.06% and 29.57% of kcal/d in postmenopausal women) and 16.19%, 22.73%, 27.86% and 33.70% of kcal/d in men.

Sex-specific cut-offs for quintiles of carbohydrate intake from low-GI foods were 37.40%, 45.94%, 53.26% and 62.12% of g/d in women (37.62%, 46.09%, 53.33% and 62.01% of g/d in premenopausal women and 36.51%, 45.17%, 52.61% and 62.03% of g/d in postmenopausal women) and 32.06%, 40.62%, 48.38% and 57.80% of g/d in men.

Sex-specific cut-offs for quintiles of carbohydrate intake from medium/high-GI foods were 32.22%, 44.49%, 52.67% and 61.54% of g/d in women (32.56%, 44.50%, 52.55% and 61.36% of g/d in premenopausal women and 32.44%, 45.12%, 53.44% and 62.48% of g/d in postmenopausal women) and 36.19%, 49.00%, 57.69% and 98.94% of g/d in men.

Results from competing risk analyses are detailed in the Supplementary Results of the Online Data Supplements, available as Supplementary data at *IJE* online.

risks. Higher contributions of medium/high-GI foods to energy or carbohydrate intakes were positively associated with overall and breast (especially postmenopausal) cancer risks. The contribution of low-GI foods to energy intake was negatively associated with overall cancer risk; their contribution to total carbohydrate intakes was negatively associated with overall, breast and postmenopausal breast-cancer risks.

Although the progression of HRs across quintiles of exposure variables was not strictly regular, the statistically significant *P*-for-trend (Table 2) as well as linearity tests performed using the restricted cubic spline macro (Supplementary Figure S4, available as Supplementary data at *IJE* online) were in favour of the linearity of the associations. Besides, although not all associations were statistically significant, they were overall consistent across the studied exposures, with trends towards an increased cancer risk for GI, GL, energy from medium/high-GI foods and carbohydrates from medium/high-GI foods and, conversely, trends towards a decreased risk for energy from low-GI foods and carbohydrates from low-GI foods.

The GI of foods was first assessed by Jenkins *et al.* in 1981 to measure its effect on blood glucose.[7] The first intended application of classifying foods according to their potential for rising blood sugar was to better manage diets of patients with diabetes or dyslipidemia.[18] It was also used to investigate the associations between dietary GI/GL and health outcomes. High-GI diets are especially recognized as a key risk factor for type-2 diabetes.[9] A recent systematic review and dose–response meta-analysis of prospective cohorts showed a positive association between dietary GI and all-cause mortality among women.[11] Decreased risk for type-2 diabetes, stroke incidence and stroke mortality for low- vs high-GI diets was also found.[10]

Cancer has been studied in association with GI/GL to a lesser extent and results were inconsistent. The WCRF/AICR established a probable increased risk of endometrial cancer associated with high dietary GL;[1] a recent meta-analysis suggested that higher dietary GI could also be associated with endometrial cancer.[35] Given the small number of cases in our sample ($n=69$), this cancer site could not be studied independently. Evidence suggests that there might be associations between GI/GL and other cancer sites. Two meta-analyses exploring the associations between average dietary GI/GL and cancer risk have been conducted recently, indicating an association between dietary GI and colorectal cancer.[10,17] In line with the borderline positive association that we observed ($P_{trend}=0.07$), of note, this association was significant among overweight participants ($P_{trend}=0.01$) and among participants with

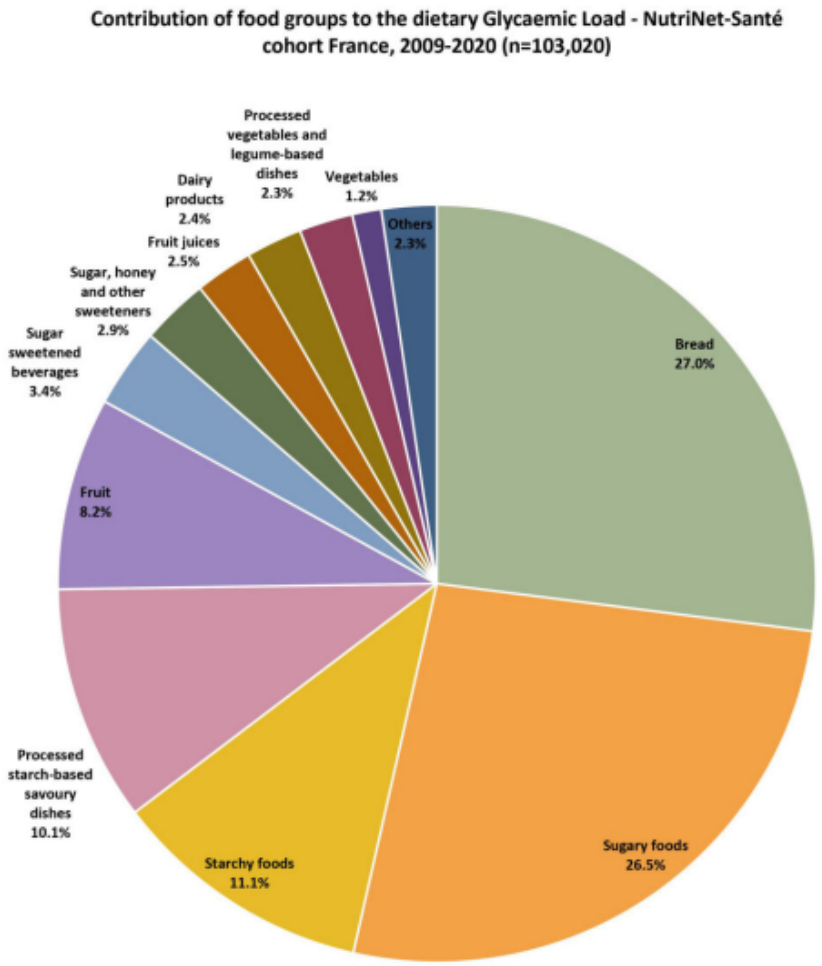


Figure 2 Contribution of food groups to the dietary glycaemic load—NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2020 ($n = 103\,020$)

no dyslipidemia at baseline ($P_{trend} = 0.05$); this was consistent with findings from previous digestive-system[36] and diabetes-related[37] cancer meta-analyses. Concerning breast cancer, Reynolds *et al.*[10] observed an increased risk for high vs low GI (1.05; 1.01–1.10) but not GL. Turati *et al.*[17] observed modest non-significant associations for GI/GL and breast cancer. The positive association we found between higher dietary GL and postmenopausal breast cancer was consistent with previous meta-analyses on breast[38] and diabetes-related[37] cancers that found that GI was moderately associated with breast cancer, particularly among postmenopausal women.[38] A recent meta-analysis found no significant association between the highest categories of GI/GL and prostate cancer,[39] which was similar to our results, although the authors revealed a positive dose–response association for dietary GI and prostate cancer. Lastly, Turati's meta-analyses suggested that GI was positively associated with a higher risk of bladder and kidney cancer;[17] the limited number of cases for these cancer sites in our cohort prevented us from studying them separately. Altogether, existing literature reveals that there might be associations between GI/GL and cancer but results remain inconsistent. Current literature on GI/GL and cancer risk mainly refers to studies based on average dietary GI/GL.[18,40] However, these indicators are debated within the scientific community, as some authors question their relevance in reflecting the actual glycaemic response.[19] In particular, within a 24-h diet, the glycaemic response is probably different in individuals who eat several high-GI foods in addition to lower-GI foods on average vs individuals who only consume medium-GI foods. To our knowledge, very few studies have investigated variables other than average dietary GI and GL.[41,42] Sieri *et al.* found that greater intakes of high-GI carbohydrates were associated with higher risk of colon and diabetes-related cancers and lower risk of stomach cancer. Conversely,

carbohydrates from low-GI foods were associated with reduced colon cancer.[41] We did not observe this association for colorectal cancer in our study, possibly because of limited statistical power. Makarem *et al.* did not find any association between intake of low-, medium- or high-GI foods and prostate, colorectal and adiposity-related cancers, although they found a 49% decreased breast-cancer risk with low-GI food intake,[42] which is consistent with the inverse association that we observed between the contribution of low-GI foods to carbohydrate intake and breast-cancer risk.

High-GI foods affect satiety[18] and can lead to excessive calorie intake, resulting in weight gain and eventually obesity,[1–3] which are risk factors for several cancer sites.[1] However, our models were adjusted for total energy intake, BMI and physical activity, and HRs remained mostly unchanged when BMI was removed from the covariates (model 5 of sensitivity analyses, Supplementary Table S1, available as Supplementary data at *IJE* online). Thus, it is unlikely that associations between high-GI foods and cancer risk would be explained by the indirect weight-gain pathway. Even in a context of stable weight, high-GI foods could play a role on cancer by inducing inflammation (increased concentration of inflammatory markers, e.g. C-reactive protein, interleukin-6[2]), raising insulin levels leading to increased insulin-like growth factor-1 (IGF-1, an inductor of cell proliferation/differentiation and inhibitor of apoptosis) and decreased insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3), which normally downregulates IGF-1. Indeed, previous Mendelian randomization studies have suggested a causal role of the IGF axis and links between the level of circulating IGF-1 and breast-, colorectal- and prostate-cancer development and progression.[14–16] Elevated postprandial glucose responses also induce oxidative stress (production of pro-oxidant molecules, e.g. peroxinitrite[43]) and DNA damage, which may result in increased cancer risks. However, hyperglycemia did not appear to be associated with a higher risk of cancer in previous Mendelian randomization studies[13] and not all glucose-lowering medications were shown to reduce the risks of cancer.[44] High-GI foods often contain a high amount of sugars, which can generate endogenous advanced glycation end products, highly reactive metabolites resulting in cytokine secretion and increased markers of oxidative stress production.[45] Furthermore, high blood glucose levels promote aerobic glycolysis,[46] leading to cell proliferation.[3] Conversely, complex carbohydrates from low-GI foods, including dietary fibre, may play a protective role against cancer development,[3] e.g. stimulation of IGFBP-3 expression, faecal excretion of carcinogens and modulation of the gastrointestinal microbiota. It has also been suggested that low-GI/GL diets have positive effects on weight management and insulin resistance,[18] both involved in carcinogenesis.

The strengths of this study are its prospective design and the inclusion of a large number of participants with heterogeneous socio-demographic profiles. Dietary intakes were precisely evaluated by repeated, non-consecutive validated web-based 24-h dietary records, with a detailed food-composition database (>3500 items) that included GI values attributed via a rigorous methodology. Some limitations must be acknowledged. Self-administered questionnaires can be prone to measurement error and desirability bias; however, the records used in this study have been validated against an interview by a trained dietician and against blood and urinary biomarkers.[25–27] Besides, although overestimation of HRs cannot be ruled out, these non-differential errors (between cases and non-cases) were more likely to have weakened the observed associations compared with reality. Similarly, non-differential classification bias may have resulted from the fact that meal frequency and chewing habits were not accounted for in this study, although they could influence the postprandial glycaemic response.[47–49] Next, extrapolation of the results to the general population must be done cautiously since NutriNet-Santé participants are volunteers and tend to be more health-conscious, leaner and with healthier dietary and lifestyle behaviours, higher educational levels and socio-economic and occupational status than the general French population,[50] causing reduced variability in exposure variables, leading to the underestimation of the associations. Multi-source approach ascertainment limited misreported or unreported cancer cases but completeness of identification cannot be guaranteed. The limited number of cases prevented us from studying the associations for some cancer sites (e.g. endometrium, pancreas). As a larger proportion of participants in the NutriNet-Santé cohort were women, it is possible that the associations with male-specific cancers or less frequent cancer sites may have been affected by a limited statistical power. Indeed, for $n = 21\,494$ male NutriNet-Santé participants, a number of health events equal to 365 for prostate cancer, $\alpha = 5\%$, power $1 - \beta = 80\%$ and 20% of participants exposed (Q5), detectable HRs were >1.44/<0.69. Regarding colorectal cancer, for $n = 103\,020$ participants and 244 incident cases, detectable HRs were >1.57/<0.64. Similarly, associations were consistent across sensitivity analyses, with the same directions of HRs, but some models have led to significantly reducing the study sample and the associations became non-significant, probably due to decreased statistical power. Residual confounding cannot be entirely ruled out, even though adjusting for a large number of covariables mitigated this issue and enabled us to take into account the potential differential effects of GI/GL according to individual characteristics (e.g. BMI, age, physical activity[51]) or to other characteristics of the diet (e.g. fat, protein[52]).

Food groups	Description
Bread	Bread; Wholemeal bread
Sugary foods	Cakes; Cookies; Pastries; Jam, candies and other sweet foods; Chocolate-based foods; Breakfast cereals; Milk-based deserts; Ice-cream deserts; Processed fruits; Other baked goods
Starchy foods	Rice; Brown rice; Pasta; Wholemeal pasta; Semolina; Wholemeal semolina; Flour; Other grains; Other wholemeal grains; Potatoes and tubers
Processed starch-based savoury dishes	Pasta, rice and semolina-based dishes; Processed savoury foods; Potatoes and other tuber-based dishes
Fruit	Fresh, canned and pureed fruit with no added sugars
Sugar-sweetened beverages	Non-alcoholic sugar-sweetened beverages
Sugar, honey and other sweeteners	Sugars; Honey; Syrups; Fructose
Fruit juices	Fruit juices
Dairy products	All types of milk, yogurts and cottage cheese, with a sugar content $\leq 12\%$
Processed vegetables and legume-based dishes	Soups and broths; Vegetable- and legume-based dishes
Vegetables	Vegetables
Others	Vegetable juices; Alcoholic beverages; Dried and oleaginous fruit; Legumes; Plant-based substitutes; High-protein substitutes; Meat, fish and egg-based dishes; Miscellaneous

In conclusion, results from this large population-based prospective cohort study support the role of GI and GL in cancer risk. If these findings are confirmed in other large-scale prospective studies and by experimental research intended to clarify the underlying mechanism between elevated glycaemic response and carcinogenesis, GI and GL could be considered as modifiable risk factors for primary cancer prevention.

Supplementary data

Supplementary data are available at *IJE* online.

Ethics approval

An electronic informed consent is provided by each participant of the NutriNet-Santé cohort. 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).

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 recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM) and Université Sorbonne Paris Nord (Université Paris 13). C.D. was supported by a grant from the French National Cancer Institute (INCa). E.C. was supported by Doctoral Funding from Université Paris 13—Galilée Doctoral School. 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.

Data availability

If you are a researcher of a public institution, you can submit a collaboration request including your institution and a brief description of your project to collaboration@etude-nutrinet-sante. 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.

Acknowledgements

We thank Alexandre De-Sa and Rebecca Lutchia (dietitians); Thi Hong Van Duong, Younes Esseddik (IT manager); Régis Gatibelza, Jagatjit Mohinder and Aladi Timera (computer scientists); Julien Allegre, Nathalie Arnault, Laurent Bourhis, Nicolas Dechamp and Fabien Szabo de Edelenyi, PhD (manager) (data-manager/statisticians); Sandrine Kamdem (health event validator); Maria Gomes (Nutrinaute support) for their technical contribution to the NutriNet-Santé study and Professor Raphaël Porcher for his help and expertise in biostatistics. We thank all the volunteers of the NutriNet-Santé cohort. This work was performed within the framework of the French Network for Nutrition and Cancer Research (NACRe, https://www6.inra.fr/nacre/).

Author contributions

The authors' contributions were as follows—C.D., E.C., B.S., M.D.T. and M.T. designed the research; C.J., E.K.G., C.A., N.D.P., P.G., S.H. and M.T. conducted the research; C.D. performed statistical analysis; E.C., B.S., M.D.T. and M.T. supervised statistical analysis; C.D. drafted the manuscript; M.T. supervised the writing; C.D., E.C., B.S., C.J., E.K.G., L.Z., C.A., N.D.P., V.A.A., P.G., S.H., P.L.M., M.D.T. and M.T. contributed to the data interpretation and revised each draft for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript. C.D. and M.T. had full access to all the data in the study. M.T. takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis; she is the guarantor. The corresponding author (C.D.) attests that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted.

Conflict of interest

None declared.

References

1. 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. https://www.wcrf.org/diet-and-cancer/ (21 June 2020, date last accessed).
2. Makarem N, Bandera EV, Nicholson JM, Parekh N. Consumption of sugars, sugary foods, and sugary beverages in relation to cancer risk: a systematic review of longitudinal studies. *Annu Rev Nutr* 2018;**38**:17–39.
3. Maino Vieytes CA, Taha HM, Burton-Obanla AA, Douglas KG, Arthur AE. Carbohydrate nutrition and the risk of cancer. *Curr Nutr Rep* 2019;**8**:230–39.
4. Ray A, Alalem M, Ray BK. Insulin signaling network in cancer. *Indian J Biochem Biophys* 2014;**51**:493–98.
5. 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.
6. Debras C, Chazelas E, Srour B *et al.* Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am J Clin Nutr* 2020;**112**:1267–79.
7. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH *et al.* Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981;**34**:362–66.
8. Brand-Miller J, Buyken AE. The relationship between glycemic index and health. *Nutrients* 2020;**12**:536.
9. Livesey G, Taylor R, Livesey HF *et al.* Dietary glycemic index and load and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and updated meta-analyses of prospective cohort studies. *Nutrients* 2019;**11**:1280.
10. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019;**393**:434–45.
11. Shahdadian F, Saneei P, Milajerdi A, Esmaillzadeh A. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of mortality from all causes and cardiovascular diseases: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2019;**110**:921–37.
12. Sieri S, Agnoli C, Grioni S *et al.* Glycemic index, glycemic load, and risk of coronary heart disease: a pan-European cohort study. *Am J Clin Nutr* 2020 Sep 1;**112**:631–43.
13. Yeung SLA, Schooling CM. Impact of glycemic traits, type 2 diabetes and metformin use on breast and prostate cancer risk: a Mendelian randomization study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019;**7**:e000872.
14. Murphy N, Knuppel A, Papadimitriou N *et al.* Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-binding protein-3, and breast cancer risk: observational and Mendelian randomization analyses with ~430 000 women. *Ann Oncol* 2020;**31**:641–49.
15. Murphy N, Carreras-Torres R, Song M *et al.* Circulating levels of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 associate with risk of colorectal cancer based on serologic and Mendelian randomization analyses. *Gastroenterology* 2020;**158**:1300–12.e20.
16. Bonilla C, Lewis SJ, Rowlands M-A *et al.*; the PRACTICAL consortium. Assessing the role of insulin-like growth factors and binding proteins in prostate cancer using Mendelian randomization: Genetic variants as instruments for circulating levels. *Int J Cancer* 2016;**139**:1520–33.
17. Turati F, Galeone C, Augustin LSA, La Vecchia C. Glycemic index, glycemic load and cancer risk: an updated meta-analysis. *Nutrients* 2019;**11**:2342.
18. 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.
19. Venn BJ, Green TJ. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet–disease relationships. *Eur J Clin Nutr* 2007;**61(Suppl 1)**:S122–31.
20. 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.
21. 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;**56**:407–17.
22. 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**:e152.
23. 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**:287–96.
24. 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.
25. 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. *Br J Nutr* 2011;**105**:1055–64.
26. 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.

27. 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.
28. Unité de recherche en épidémiologie nutritionnelle (Bobigny). *Table de Composition Des Aliments, Etude NutriNet-Santé. [Food Composition Table, NutriNet-Santé Study] (in French)*. Paris: Les éditions INSERM/Economica, 2013, p. 294.
29. GI Database. http://www.glycemicindex.com/foodSearch.php (28 August 2020, date last accessed).
30. Lin C-S, Kimokoti RW, Brown LS, Kaye EA, Nunn ME, Millen BE. Methodology for adding glycemic index to the National Health and Nutrition Examination Survey nutrient database. *J Acad Nutr Diet* 2012;**112**:1843–51.
31. van Bakel MME, Slimani N, Feskens EJM *et al.* Methodological challenges in the application of the glycemic index in epidemiological studies using data from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Nutr* 2009;**139**:568–75.
32. 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 Cancer J Clin* 2018;**68**:394–424.
33. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 2010; **29**:1037–57.
34. 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.
35. Sadeghi A, Sadeghian M, Nasiri M *et al.* Carbohydrate quantity and quality affect the risk of endometrial cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Clin Nutr* 2019.
36. Cai X, Li X, Tang M *et al.* Dietary carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and digestive system cancers: an updated dose-response meta-analysis. *Br J Nutr* 2019;1–39.
37. 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.
38. 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.
39. Sadeghi A, Sadeghi O, Khodadost M, Pirouzi A, Hosseini B, Saedisomeolia A. Dietary glycemic index and glycemic load and the risk of prostate cancer: an updated systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Cancer* 2020;**72**:5–14.
40. Jenab M, Boffetta P. Glycemic index and glycemic load: application in observational studies and association with hepatocellular carcinoma risk: meaningful or error prone? *Ann Oncol* 2010;**21**:437–39.
41. Sieri S, Agnoli C, Pala V *et al.* Dietary glycemic index, glycemic load, and cancer risk: results from the EPIC-Italy study. *Sci Rep* 2017;**7**:9757–58.
42. Makarem N, Bandera EV, Lin Y, Jacques PF, Hayes RB, Parekh N. Carbohydrate nutrition and risk of adiposity-related cancers: results from the Framingham Offspring cohort (1991-2013). *Br J Nutr* 2017;**117**:1603–14.
43. Buyken AE, Goletzke J, Joslowski G *et al.* Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. *Am J Clin Nutr* 2014;**99**:813–33.
44. Bykov K, He M, Franklin JM, Garry EM, Seeger JD, Patorno E. Glucose-lowering medications and the risk of cancer: a methodological review of studies based on real-world data. *Diabetes Obes Metab* 2019;**21**:2029–38.
45. Turner DP. Advanced glycation end-products: a biological consequence of lifestyle contributing to cancer disparity. *Cancer Res* 2015;**75**:1925–29.
46. Fadaka A, Ajiboye B, Ojo O, Adewale O, Olayide I, Emuowhochere R. Biology of glucose metabolization in cancer cells. *J Oncol Sci* 2017;**3**:45–51.
47. Tan VMH, Ooi DSQ, Kapur J *et al.* The role of digestive factors in determining glycemic response in a multiethnic Asian population. *Eur J Nutr* 2016;**55**:1573–81.
48. Leung GKW, Huggins CE, Bonham MP. Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: a crossover trial in healthy volunteers. *Clin Nutr* 2019;**38**:465–71.
49. Ranawana V, Leow MK-S, Henry CJK. Mastication effects on the glycaemic index: impact on variability and practical implications. *Eur J Clin Nutr* 2014;**68**:137–39.
50. 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. *J Epidemiol Community Health* 2015;**69**: 893–98.
51. Matthan NR, Ausman LM, Meng H, Tighiouart H, Lichtenstein AH. Estimating the reliability of glycemic index values and potential sources of methodological and biological variability. *Am J Clin Nutr* 2016;**104**:1004–13.
52. Meng H, Matthan NR, Ausman LM, Lichtenstein AH. Effect of macronutrients and fiber on postprandial glycemic responses and meal glycemic index and glycemic load value determinations. *Am J Clin Nutr* 2017;**105**:842–53.

Glycemic Index, Glycemic Load and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort

Charlotte Debras et al.

Online Data Supplements

Supplementary Methods

The NutriNet-Santé Study

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 data collection

At inclusion, and every six months thereafter (to vary the season of completion) participants complete a series of three non-consecutive, web-based 24h-dietary records (validated against an interview by a trained dietitian[1] and against blood and urinary biomarkers[2,3]), randomly assigned over a two-week period (two week-days and one weekend day). Participants report all foods and beverages consumed for the three main meals and on any additional eating occasions. Portion sizes are estimated by participants using validated photographs or usual serving containers[4]. 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 items[5]. Intakes from composite dishes were estimated by referring to French recipes as defined by nutrition professionals. Dietary underreporting was identified by the basal metabolic rate and the Goldberg cut-off method[6], and energy under-reporters were excluded from the analyses. Baseline usual dietary intakes were averaged from all 24h-dietary records provided during the first two years of follow-up.

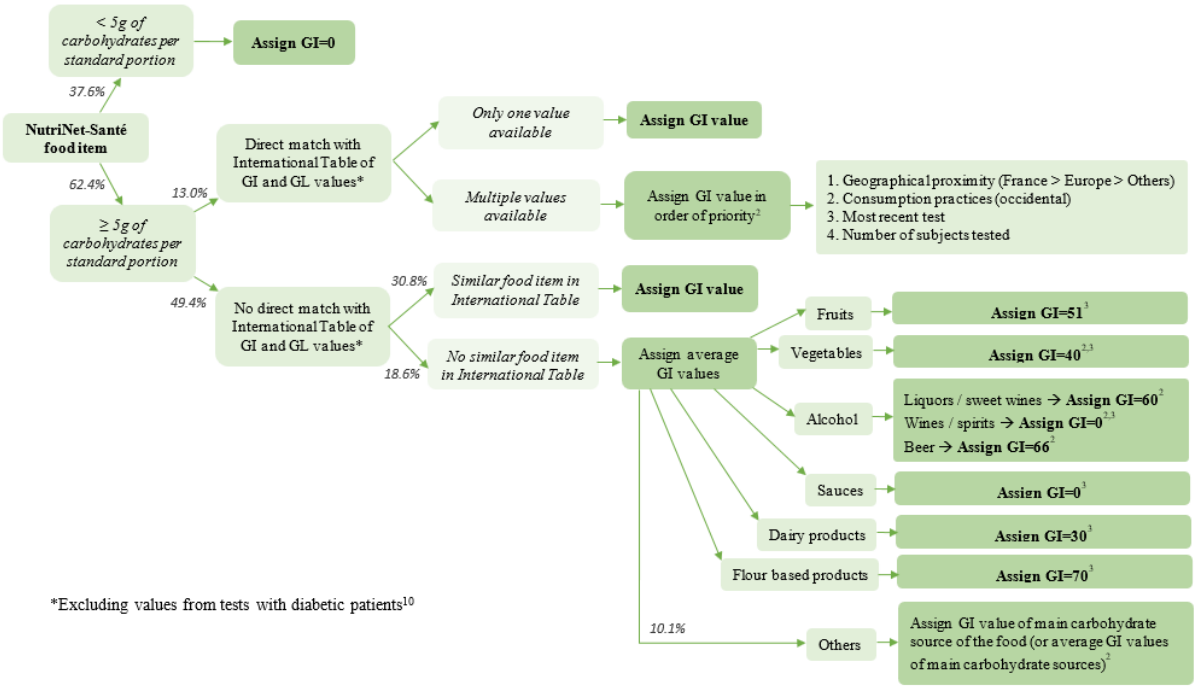
Assignment of GI values in the NutriNet-Santé food composition database

The Glycemic Index (GI) value of a given food or beverage is expressed on a scale of 0 to 100 as the relative glycemic response induced by consumption of this food compared to a reference food (i.e. glucose solution or white bread). Foods can be qualified as either low (GI≤55) or medium-to-high (GI>55) GI foods[7]. Glycemic Load (GL) is the product of GI by the carbohydrate content of a given amount of food, thus reflecting both quality and quantity of carbohydrates within this food.

Glycemic Indexes were added to the NutriNet-Santé nutrient database following a rigorous methodology based on previous publications by Van Bakel et al.[8] and Lin et al.[9] describing how GI values of foods were added to the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) nutrient databases. Values were mainly obtained from Sydney's University online database (extracted 07/11/2019)[10].

The flowchart below (Figure S1) describes how GI value was determined for each food item in the NutriNet-Santé database. Decision rules were made and validated by each member of the dedicated working group that had been specifically set up within the research team for this project and included researchers, dieticians and experts in food science (P. Latino-Martel, V. Andreeva, B. Srour, P. Galan, S. Hercberg, Y. Esseddik, C. Agaësse, N. Druesne-Pecollo, C. Debras). Each GI value was crossed-checked to ensure that no incorrect values were assigned. The final version of the nutrient database was validated by the working group.

Figure S1: Flowchart for the assignment of GI values in the NutriNet-Santé food composition database



Cancer case ascertainment

Participants' health status was reported at enrollment and reassessed every six months by a follow-up questionnaire. At any time during follow-up, individuals could also report a health event, a new treatment, or a medical exam via a dedicated and secure online platform. Each reported cancer case was validated by an expert medical committee based on medical and anatomopathological reports collected from the participants, their physicians and/or hospitals. Cases were classified using the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) (30). A cross-linkage of the cohort data and the medical databases of the national health insurance system (SNIIRAM) and the French cause-specific mortality registry (CépiDC) enabled the completion of the morbidity and mortality data, and limited potential bias due to unreported cancer cases. In this study, all first primary cancers diagnosed between baseline and January 22nd 2020 were considered as cases, except for basal cell carcinoma which was not considered as cancer.

Multiple Imputation by Chained Equations

Missing values for covariates were handled using the Multiple Imputation by Chained Equations (MICE) method[11] (20 imputed datasets) for the following covariates: smoking status (0.13% of missing data), level of education (0.79%), physical activity (13.89%), occupation, income, prevalence of dyslipidemia (0.5%), BMI, age at first child, age at menarche, number of biological children, menopausal status, age at menopause and hormonal treatment for menopause.

Figure S2: Flowchart for the selection of the study population, NutriNet-Santé cohort, 2009-2020

Participants included in the analyses were those with at least two valid dietary records during the first two years of follow-up, with no prevalent cancer at baseline, and no prevalent type 1 or type 2 diabetes.

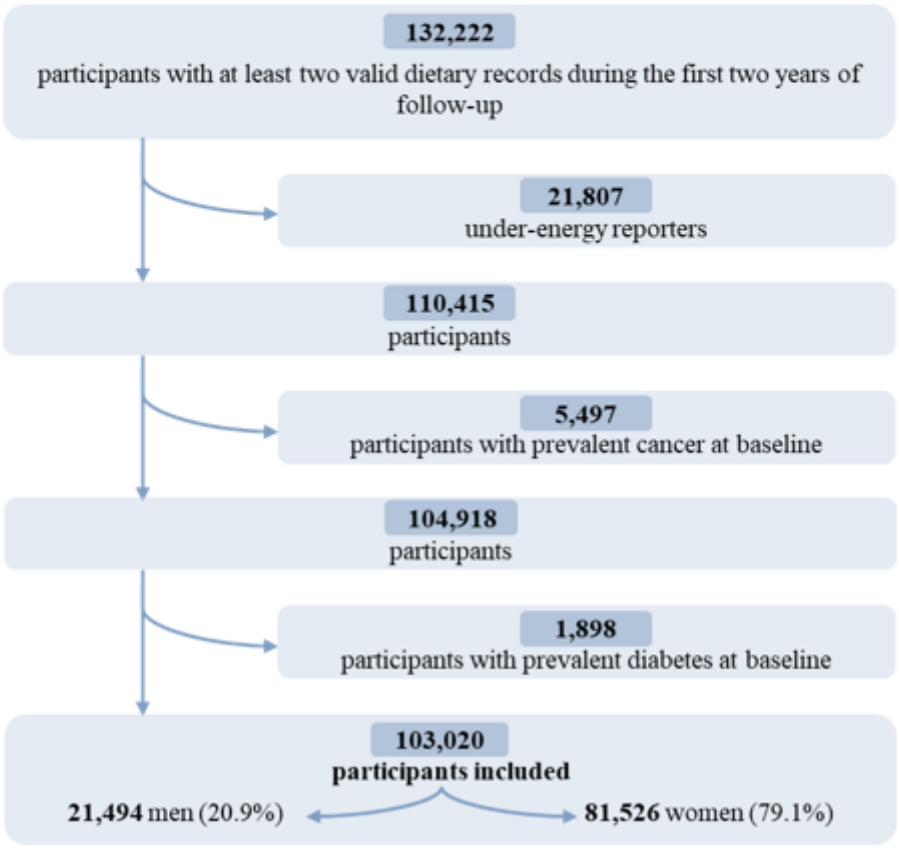
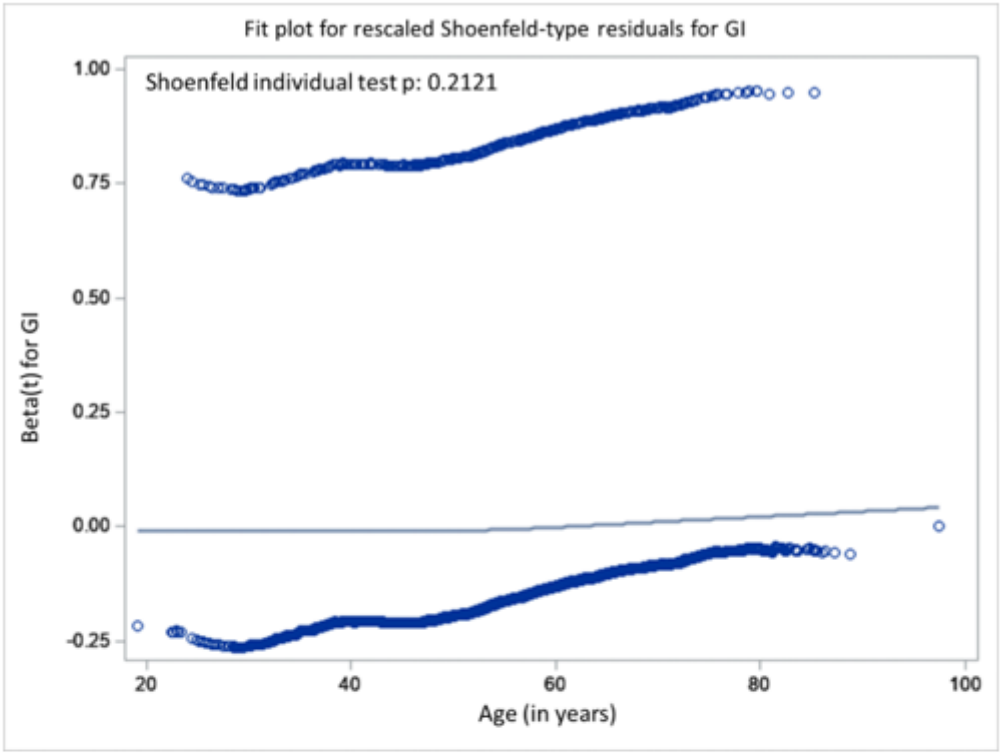


Figure S3: Proportional hazard assumption testing using rescaled Schoenfeld-type residuals



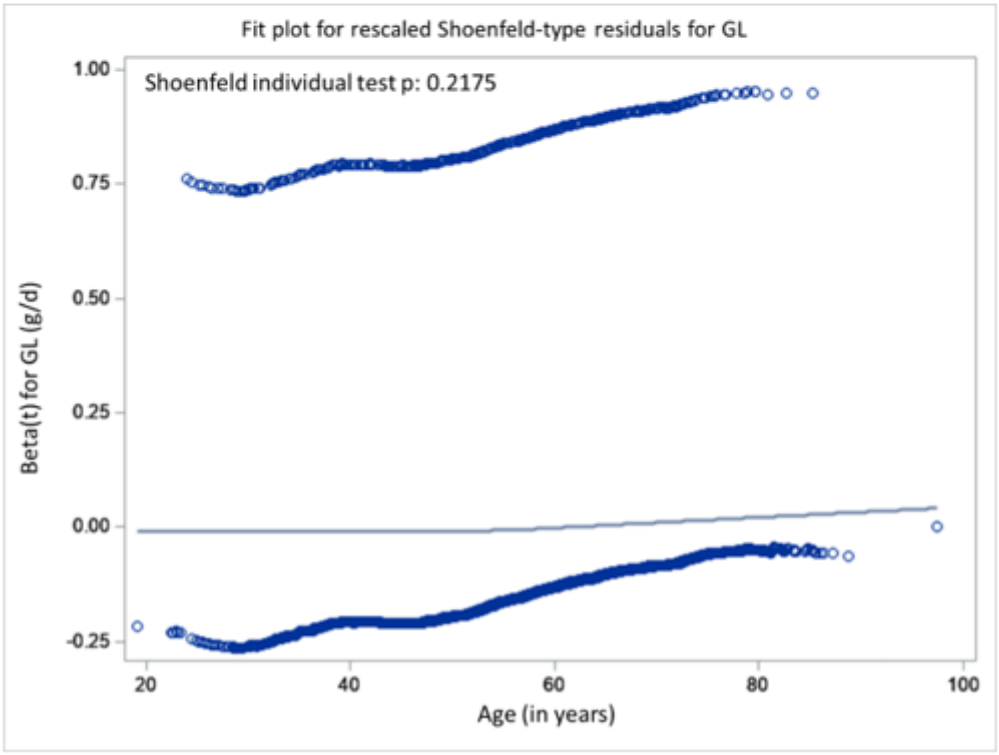
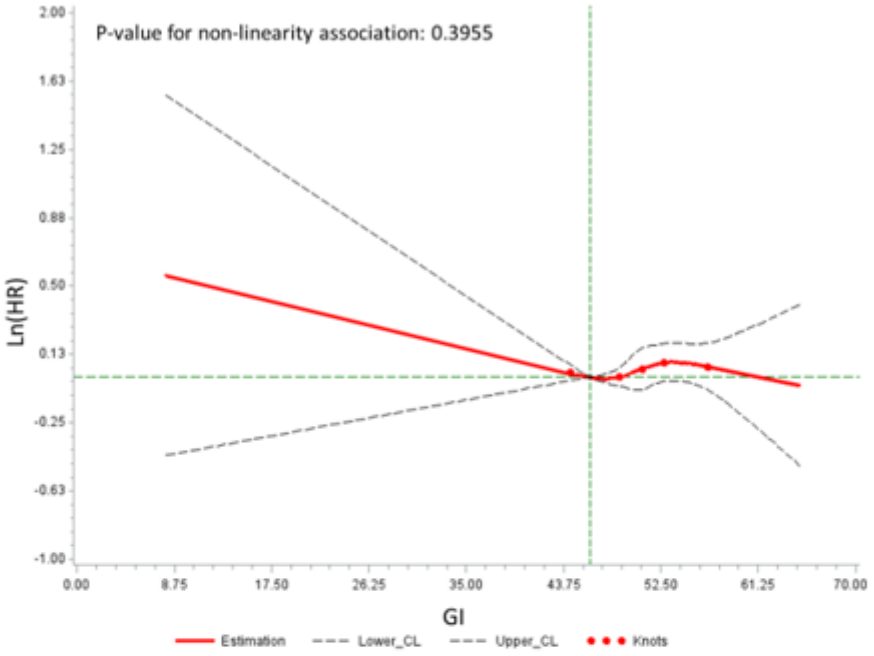
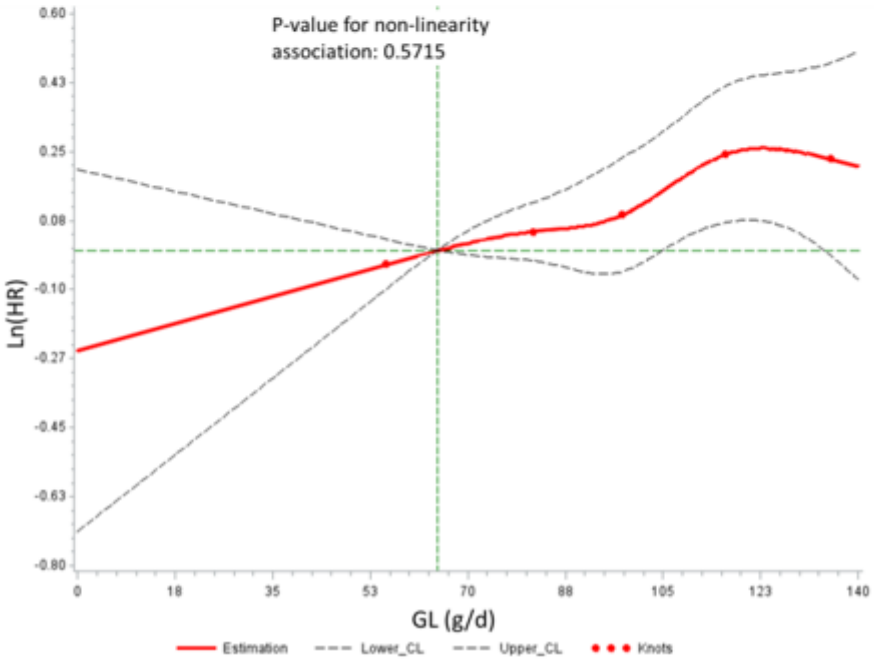


Figure S4: Spline plot for the linearity assumption of the association between carbohydrate from medium/high-GI foods and cancer risk using Restricted Cubic Spline (RCS) SAS Macro®[12]





Supplementary Results

Results from competing risk analyses

During overall follow-up 405 competing deaths occurred, 2204 competing cases of cancers other than breast, 2766 competing cases of cancers other than prostate and 2887 competing cases of cancers other than colorectal cancers were diagnosed. Cause-specific hazard ratios for death in the 5th quintile of GI, GL, contribution of low-GI foods to caloric intake, contribution of medium-to-high GI foods to caloric intake, contribution of low-GI foods to carbohydrate intake, contribution of medium-to-high GI foods to carbohydrate intake compared to the 1st quintile were, 1.06 (0.78 to 1.45), Ptrend=0.7; 1.29 (0.77 to 2.16), Ptrend=0.5; 0.94 (0.70 to 1.27), Ptrend=0.5; 1.02 (0.77 to 1.36), Ptrend=1; 0.87 (0.63 to 1.21), Ptrend=0.8; 0.90 (0.68 to 1.19), Ptrend=0.4. Cause-specific hazard ratios for all cancers except breast in the 5th quintile of GI, GL, contribution of low-GI foods to caloric intake, contribution of medium-to-high GI foods to caloric intake, contribution of low-GI foods to carbohydrate intake, contribution of medium-to-high GI foods to carbohydrate intake compared to the 1st quintile were, 1.06 (0.92 to 1.24), Ptrend=0.5; 1.20 (0.95 to 1.51), Ptrend=0.06; 0.86 (0.74 to 1.00), Ptrend=0.04; 1.16 (1.00 to 1.35), Ptrend=0.02; 0.91 (0.80 to 1.04), Ptrend=0.02; 1.19 (1.03 to 1.38), Ptrend=0.01. Cause-specific hazard ratios for all cancers except prostate in the 5th quintile of GI, GL, contribution of low-GI foods to caloric intake, contribution of medium-to-high GI foods to caloric intake, contribution of low-GI foods to carbohydrate intake, contribution of medium-to-high GI foods to carbohydrate intake compared to the 1st quintile were, 1.16 (1.02 to 1.33), Ptrend=0.03; 1.31 (1.07 to 1.61), Ptrend=0.005; 0.82 (0.72 to 0.94), Ptrend=0.003; 1.22 (1.07 to 1.40), Ptrend=0.001; 0.81 (0.78 to 0.99), Ptrend=0.0006; 1.26 (1.11 to 1.43), Ptrend=0.0001. Cause-specific hazard ratios for all cancers except colorectal in the 5th quintile of GI, GL, contribution of low-GI foods to caloric intake, contribution of medium-to-high GI foods to caloric intake, contribution of low-GI foods to carbohydrate intake, contribution of medium-to-high GI foods to carbohydrate intake compared to the 1st quintile were, 1.10 (0.96 to 1.25), Ptrend=0.2; 1.25 (1.02 to 1.53), Ptrend=0.008; 0.81 (0.71 to 0.92), Ptrend=0.002; 1.26 (1.10 to 1.44), Ptrend=0.0009; 0.78 (0.69 to 0.89), Ptrend=0.0002; 1.30 (1.14 to 1.47), Ptrend<0.0001.

During women's follow-up 212 competing deaths occurred and 1254 competing cases of cancers other than breast cancers were diagnosed. Cause-specific hazard ratios for death in the 5th quintile of GI, GL, contribution of low-GI foods to caloric intake, contribution of medium-to-high GI foods to caloric intake, contribution of low-GI foods to carbohydrate intake, contribution of medium-to-high GI foods to carbohydrate intake compared to the 1st quintile were, 1.27 (0.83 to 1.94), Ptrend=0.2; 1.64 (0.81 to 3.32), Ptrend=0.2; 0.91 (0.61 to 1.36), Ptrend=0.7; 1.05 (0.71 to 1.56), Ptrend=0.9; 0.92 (0.61 to 1.39), Ptrend=1; 0.89 (0.60 to 1.31), Ptrend=0.3. Cause-specific hazard ratios for all cancers except breast in the 5th quintile of GI, GL, contribution of low-GI foods to caloric intake, contribution of medium-to-high GI foods to caloric intake, contribution of low-GI foods to carbohydrate intake, contribution of medium-to-high GI foods to carbohydrate intake compared to the 1st quintile were, 1.15 (0.94 to 1.40), Ptrend=0.4; 1.27 (0.94 to 1.72), Ptrend=0.1; 0.79 (0.65 to 0.95), Ptrend=0.006; 1.21 (0.99 to 1.46), Ptrend=0.02; 0.83 (0.69 to 1.00), Ptrend=0.002; 1.13 (0.94 to 1.36), Ptrend=0.02.

During men's follow-up 193 competing deaths occurred and 588 competing cases of cancers other than prostate cancers were diagnosed. Cause-specific hazard ratios for death in the 5th quintile of GI, GL, contribution of low-GI foods to caloric intake, contribution of medium-to-high GI foods to caloric intake, contribution of low-GI foods to carbohydrate intake, contribution of medium-to-high GI foods to carbohydrate intake compared to the 1st quintile were, 0.85 (0.53 to 1.37), Ptrend=0.4; 0.85 (0.39 to 1.86), Ptrend=0.4; 0.98 (0.63 to 1.54), Ptrend=0.6; 0.97 (0.63 to 1.48), Ptrend=1; 0.75 (0.43 to 1.28), Ptrend=0.7; 0.89 (0.58 to 1.38), Ptrend=0.7. Cause-specific hazard ratios for all cancers except prostate in the 5th quintile of GI, GL, contribution of low-GI foods to caloric intake, contribution of medium-to-high GI foods to caloric intake, contribution of low-GI foods to carbohydrate intake, contribution of medium-to-high GI foods to carbohydrate intake compared to the 1st quintile were, 1.02 (0.76 to 1.38), Ptrend=0.5; 1.24 (0.78 to 1.97), Ptrend=0.2; 1.02 (0.76 to 1.35), Ptrend=0.9; 1.12 (0.84 to 1.51), Ptrend=0.5; 0.93 (0.70 to 1.23), Ptrend=0.7; 1.28 (0.96 to 1.69), Ptrend=0.6.

Results from sensitivity analyses

Further adjustments for various dietary, anthropometrics and lifestyle indicators (e.g. total carbohydrate intakes, number of smoked cigarettes, dietary patterns, weight gain during follow-up) did not substantially modify the results. Findings were also similar when we excluded cancer cases occurring during the first two years of follow-up; when we restricted the study-population to participants with at least four 24h-dietary records and when we conducted stratified analyses, although some associations became non-statistically significant probably due to loss of statistical power in sub-population categories. Nonetheless, stratified models on BMI revealed an association between GI and overall and colorectal cancers among overweight participants (BMI≥25kg/m²), and among participants with no prevalence of dyslipidemia. Higher dietary GI was also associated with increased overall cancer among younger participants. Interactions between GI/GL variables and BMI and age were non-significant (all P>0.05) except between GI and age for overall cancer (P=0.004) reflecting a stronger association in younger adults.

Table S1: Association between average dietary GI and GL (g/d) and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2020 (n = 103,020) – Sensitivity analyses

Cancer site	Exposure	Model		Sex-specific quintiles					*P*-trend
				1	2	3	4	5	
All cancers	GI	Main	Participants / Incident case	20,603 / 588	20,604 / 656	20,605 / 661	20,604 / 663	20,604 / 563	
			HR (95% CI)	1	1.06 (0.95-1.19)	1.06 (0.95-1.19)	1.08 (0.96-1.22)	1.12 (0.99-1.27)	0.09
		1	Participants / Incident case	20,603 / 588	20,604 / 656	20,605 / 661	20,604 / 663	20,604 / 563	
			HR (95% CI)	1	1.05 (0.94-1.18)	1.05 (0.94-1.19)	1.07 (0.95-1.21)	1.10 (0.97-1.26)	0.2
		2	Participants / Incident case	20,603 / 588	20,604 / 656	20,605 / 661	20,604 / 663	20,604 / 563	
			HR (95% CI)	1	1.05 (0.94-1.17)	1.05 (0.93-1.17)	1.06 (0.95-1.19)	1.09 (0.97-1.23)	0.2
		3	Participants / Incident case	20,603 / 588	20,604 / 656	20,605 / 661	20,604 / 663	20,604 / 563	
			HR (95% CI)	1	1.07 (0.95-1.19)	1.06 (0.95-1.20)	1.09 (0.97-1.22)	1.12 (0.99-1.27)	0.09
		4	Participants / Incident case	20,603 / 588	20,604 / 656	20,605 / 661	20,604 / 663	20,604 / 563	
			HR (95% CI)	1	1.05 (0.92-1.20)	1.04 (0.91-1.19)	1.07 (0.94-1.23)	1.11 (0.96-1.29)	0.2
		5	Participants / Incident case	20,603 / 588	20,604 / 656	20,605 / 661	20,604 / 663	20,604 / 563	
			HR (95% CI)	1	1.06 (0.94-1.19)	1.06 (0.94-1.19)	1.08 (0.96-1.21)	1.11 (0.98-1.26)	0.1
		6	Participants / Incident case	14,938 / 371	14,940 / 396	14,940 / 416	14,940 / 409	14,940 / 337	
			HR (95% CI)	1	1.01 (0.88-1.17)	1.04 (0.90-1.20)	1.02 (0.88-1.19)	1.02 (0.87-1.19)	0.8
		7	Participants / Incident case	5,664 / 20,6	5,665 / 246	5,664 / 251	5,665 / 267	5,664 / 232	
			HR (95% CI)	1	1.08 (0.89-1.30)	1.11 (0.92-1.35)	1.23 (1.01-1.49)	1.31 (1.07-1.61)	0.004
		8	Participants / Incident case	19,044 / 502	19,045 / 564	19,044 / 555	19,045 / 5,66	19,044 / 492	
			HR (95% CI)	1	1.09 (0.96-1.23)	1.07 (0.94-1.21)	1.12 (0.99-1.27)	1.18 (1.03-1.35)	0.02
		9	Participants / Incident case	11,369 / 505	11,369 / 476	11,369 / 495	11,369 / 490	11,369 / 487	
			HR (95% CI)	1	1.01 (0.89-1.15)	1.06 (0.93-1.21)	1.05 (0.92-1.20)	1.11 (0.96-1.27)	0.1
		10	Participants / Incident case	12,156 / 107	12,156 / 131	12,158 / 127	12,156 / 120	12,156 / 148	
			HR (95% CI)	1	1.09 (0.84-1.41)	1.05 (0.81-1.37)	1.02 (0.78-1.35)	1.51 (1.15-1.98)	0.01
		11	Participants / Incident case	8,447 / 457	8,448 / 510	8,448 / 514	8,448 / 548	8,447 / 469	
			HR (95% CI)	1	1.02 (0.90-1.16)	1.02 (0.90-1.17)	1.08 (0.95-1.24)	1.02 (0.89-1.18)	0.5
		12	Participants / Incident case	20,392 / 579	20,393 / 6,48	20,394 / 653	20,393 / 651	20,392 / 5,59	
			HR (95% CI)	1	1.06 (0.95-1.19)	1.07 (0.95-1.20)	1.08 (0.96-1.21)	1.13 (0.99-1.28)	0.09
		13	Participants / Incident case	20,446 / 438	20,448 / 487	20,447 / 497	20,448 / 499	20,446 / 4,25	
			HR (95% CI)	1	1.05 (0.92-1.19)	1.05 (0.92-1.20)	1.07 (0.93-1.22)	1.11 (0.96-1.28)	0.2
		14	Participants / Incident case	20,603 / 588	20,604 / 656	20,605 / 661	20,604 / 663	20,604 / 563	
			HR (95% CI)	1	1.06 (0.94-1.19)	1.06 (0.95-1.22)	1.08 (0.96-1.22)	1.12 (0.99-1.27)	0.09
	GL (g/j)	Main	Participants / Incident case	20,603 / 642	20,604 / 655	20,605 / 666	20,604 / 614	20,604 / 554	
			HR (95% CI)	1	1.06 (0.94-1.19)	1.17 (1.03-1.33)	1.19 (1.03-1.38)	1.25 (1.03-1.52)	0.008
		1	Participants / Incident case	20,603 / 642	20,604 / 655	20,605 / 666	20,604 / 614	20,604 / 554	
			HR (95% CI)	1	1.07 (0.94-1.22)	1.20 (1.03-1.39)	1.23 (1.02-1.48)	1.32 (1.02-1.71)	0.02
		2	Participants / Incident case	20,603 / 642	20,604 / 655	20,605 / 666	20,604 / 614	20,604 / 554	
			HR (95% CI)	1	1.03 (0.92-1.15)	1.12 (0.99-1.27)	1.13 (0.98-1.30)	1.15 (0.96-1.38)	0.06
		3	Participants / Incident case	20,603 / 642	20,604 / 655	20,605 / 666	20,604 / 614	20,604 / 554	
			HR (95% CI)	1	1.06 (0.95-1.19)	1.18 (1.04-1.34)	1.20 (1.03-1.39)	1.26 (1.04-1.53)	0.007
		4	Participants / Incident case	20,603 / 642	20,604 / 655	20,605 / 666	20,604 / 614	20,604 / 554	
			HR (95% CI)	1	1.03 (0.90-1.18)	1.11 (0.96-1.29)	1.18 (1.00-1.40)	1.26 (1.01-1.57)	0.02

			5	Participants / Incident case	20,603 / 642	20,604 / 655	20,605 / 666	20,604 / 614	20,604 / 554	
				HR (95% CI)	1	1.05 (0.94-1.18)	1.17 (1.03-1.33)	1.19 (1.02-1.38)	1.25 (1.03-1.51)	0.01
			6	Participants / Incident case	14,938 / 419	14,940 / 390	14,940 / 381	14,940 / 385	14,940 / 354	
				HR (95% CI)	1	0.97 (0.84-1.12)	1.00 (0.85-1.18)	1.08 (0.90-1.30)	1.10 (0.87-1.39)	0.3
			7	Participants / Incident case	5,664 / 220	5,665 / 252	5,664 / 275	5,665 / 253	5,664 / 202	
				HR (95% CI)	1	1.04 (0.85-1.26)	1.21 (0.97-1.49)	1.21 (0.94-1.55)	1.17 (0.84-1.63)	0.1
			8	Participants / Incident case	19,044 / 558	19,045 / 568	19,044 / 5,60	19,045 / 523	19,044 / 470	
				HR (95% CI)	1	1.06 (0.93-1.20)	1.12 (0.98-1.29)	1.14 (0.97-1.34)	1.19 (0.97-1.46)	0.07
			9	Participants / Incident case	11,369 / 578	11,369 / 479	11,369 / 504	11,369 / 447	11,369 / 445	
				HR (95% CI)	1	1.02 (0.89-1.16)	1.20 (1.04-1.38)	1.17 (0.99-1.39)	1.30 (1.05-1.61)	0.008
			10	Participants / Incident case	12,156 / 114	12,156 / 12,3	12,158 / 118	12,156 / 143	12,156 / 135	
				HR (95% CI)	1	1.01 (0.77-1.33)	0.98 (0.73-1.33)	1.23 (0.88-1.71)	1.26 (0.82-1.92)	0.2
			11	Participants / Incident case	8,447 / 466	8,448 / 465	8,448 / 546	8,448 / 530	8,447 / 491	
				HR (95% CI)	1	0.93 (0.82-1.07)	1.12 (0.97-1.29)	1.10 (0.94-1.30)	1.09 (0.88-1.34)	0.1
			12	Participants / Incident case	20,392 / 633	20,393 / 646	20,394 / 660	20,393 / 604	20,392 / 547	
				HR (95% CI)	1	1.06 (0.94-1.19)	1.18 (1.04-1.35)	1.20 (1.03-1.39)	1.27 (1.04-1.54)	0.007
			13	Participants / Incident case	20,446 / 478	20,448 / 487	20,447 / 483	20,448 / 467	20,446 / 431	
				HR (95% CI)	1	1.04 (0.91-1.19)	1.12 (0.97-1.30)	1.18 (1.00-1.40)	1.26 (1.01-1.57)	0.02
			14	Participants / Incident case	20,603 / 642	20,604 / 655	20,605 / 666	20,604 / 614	20,604 / 554	
				HR (95% CI)	1	1.06 (0.94-1.19)	1.17 (1.03-1.33)	1.19 (1.03-1.38)	1.25 (1.03-1.52)	0.008
	Breast cancer	GI	Main	Participants / Incident case	16,305 / 169	16,305 / 19,0	16,306 / 209	16,305 / 191	16,305 / 1,65	
				HR (95% CI)	1	1.07 (0.87-1.32)	1.18 (0.96-1.46)	1.12 (0.90-1.40)	1.21 (0.96-1.54)	0.1
			1	Participants / Incident case	16,305 / 169	16,305 / 19,0	16,306 / 209	16,305 / 191	16,305 / 1,65	
				HR (95% CI)	1	1.06 (0.86-1.31)	1.17 (0.94-1.45)	1.10 (0.87-1.38)	1.18 (0.93-1.51)	0.2
			2	Participants / Incident case	16,305 / 169	16,305 / 19,0	16,306 / 209	16,305 / 191	16,305 / 1,65	
				HR (95% CI)	1	1.05 (0.85-1.30)	1.16 (0.94-1.43)	1.09 (0.88-1.35)	1.17 (0.93-1.46)	0.2
			3	Participants / Incident case	16,305 / 169	16,305 / 19,0	16,306 / 209	16,305 / 191	16,305 / 1,65	
				HR (95% CI)	1	1.07 (0.87-1.32)	1.18 (0.95-1.46)	1.11 (0.89-1.39)	1.21 (0.96-1.54)	0.1
			4	Participants / Incident case	16,305 / 169	16,305 / 19,0	16,306 / 209	16,305 / 191	16,305 / 1,65	
				HR (95% CI)	1	1.05 (0.82-1.35)	1.20 (0.93-1.54)	1.12 (0.86-1.46)	1.27 (0.97-1.67)	0.09
			5	Participants / Incident case	16,305 / 169	16,305 / 19,0	16,306 / 209	16,305 / 191	16,305 / 1,65	
				HR (95% CI)	1	1.07 (0.86-1.32)	1.18 (0.95-1.46)	1.11 (0.89-1.39)	1.21 (0.95-1.53)	0.1
			6	Participants / Incident case	12,293 / 117	12,294 / 134	12,294 / 139	12,294 / 130	12,294 / 115	
				HR (95% CI)	1	1.08 (0.84-1.39)	1.11 (0.86-1.43)	1.07 (0.82-1.39)	1.19 (0.90-1.58)	0.3
			7	Participants / Incident case	4,011 / 46	4,012 / 57	4,011 / 70	4,012 / 65	4,011 / 51	
				HR (95% CI)	1	1.15 (0.77-1.72)	1.49 (1.00-2.20)	1.40 (0.93-2.10)	1.45 (0.93-2.25)	0.06
			8	Participants / Incident case	15,247 / 14,9	15,248 / 1,65	15,247 / 19,0	15,248 / 16,1	15,247 / 153	
				HR (95% CI)	1	1.06 (0.85-1.33)	1.23 (0.98-1.54)	1.10 (0.86-1.39)	1.31 (1.02-1.68)	0.05
			9	Participants / Incident case	8,973 / 141	8,973 / 143	8,973 / 155	8,973 / 140	8,973 / 156	
				HR (95% CI)	1	1.12 (0.88-1.42)	1.25 (0.99-1.59)	1.15 (0.90-1.48)	1.38 (1.07-1.78)	0.02
			10	Participants / Incident case	10,068 / 36	10,068 / 52	10,069 / 51	10,068 / 49	10,068 / 53	
				HR (95% CI)	1	1.28 (0.83-1.97)	1.23 (0.79-1.91)	1.22 (0.78-1.91)	1.59 (1.00-2.50)	0.1
			11	Participants / Incident case	6,237 / 116	6,237 / 145	6,237 / 141	6,237 / 145	6,237 / 136	

			HR (95% CI)	1	1.13 (0.88-1.44)	1.11 (0.86-1.43)	1.13 (0.87-1.47)	1.20 (0.91-1.58)	0.3
		12	Participants / Incident case	16,153 / 167	16,153 / 188	16,154 / 205	16,153 / 189	16,153 / 164	
			HR (95% CI)	1	1.06 (0.86-1.32)	1.16 (0.94-1.44)	1.11 (0.89-1.39)	1.21 (0.96-1.53)	0.1
		13	Participants / Incident case	16,195 / 11,9	16,196 / 135	16,195 / 155	16,196 / 140	16,195 / 125	
			HR (95% CI)	1	1.05 (0.82-1.35)	1.21 (0.94-1.55)	1.12 (0.86-1.46)	1.26 (0.96-1.66)	0.1
		14	Participants / Incident case	16,305 / 169	16,305 / 19,0	16,306 / 209	16,305 / 191	16,305 / 1,65	
			HR (95% CI)	1	1.07 (0.87-1.33)	1.19 (0.96-1.47)	1.12 (0.90-1.40)	1.22 (0.96-1.54)	0.1
	GL (g/j)	Main	Participants / Incident case	16,305 / 172	16,305 / 200	16,306 / 194	16,305 / 191	16,305 / 167	
			HR (95% CI)	1	1.17 (0.94-1.45)	1.20 (0.94-1.53)	1.29 (0.98-1.70)	1.29 (0.90-1.85)	0.1
		1	Participants / Incident case	16,305 / 172	16,305 / 200	16,306 / 194	16,305 / 191	16,305 / 167	
			HR (95% CI)	1	1.15 (0.91-1.46)	1.18 (0.89-1.57)	1.25 (0.88-1.78)	1.23 (0.75-2.00)	0.3
		2	Participants / Incident case	16,305 / 172	16,305 / 200	16,306 / 194	16,305 / 191	16,305 / 167	
			HR (95% CI)	1	1.14 (0.92-1.41)	1.15 (0.91-1.46)	1.22 (0.94-1.59)	1.18 (0.85-1.66)	0.2
		3	Participants / Incident case	16,305 / 172	16,305 / 200	16,306 / 194	16,305 / 191	16,305 / 167	
			HR (95% CI)	1	1.18 (0.95-1.47)	1.21 (0.95-1.54)	1.30 (0.99-1.72)	1.30 (0.91-1.86)	0.1
		4	Participants / Incident case	16,305 / 172	16,305 / 200	16,306 / 194	16,305 / 191	16,305 / 167	
			HR (95% CI)	1	1.20 (0.93-1.56)	1.19 (0.89-1.58)	1.33 (0.96-1.84)	1.41 (0.93-2.15)	0.1
		5	Participants / Incident case	16,305 / 172	16,305 / 200	16,306 / 194	16,305 / 191	16,305 / 167	
			HR (95% CI)	1	1.17 (0.94-1.45)	1.20 (0.94-1.53)	1.29 (0.98-1.70)	1.28 (0.89-1.84)	0.1
		6	Participants / Incident case	12,293 / 132	12,294 / 125	12,294 / 127	12,294 / 133	12,294 / 118	
			HR (95% CI)	1	0.96 (0.74-1.25)	1.04 (0.78-1.39)	1.18 (0.86-1.64)	1.18 (0.77-1.79)	0.2
		7	Participants / Incident case	4,011 / 43	4,012 / 65	4,011 / 66	4,012 / 66	4,011 / 49	
			HR (95% CI)	1	1.37 (0.90-2.07)	1.43 (0.90-2.26)	1.51 (0.89-2.55)	1.45 (0.72-2.91)	0.3
		8	Participants / Incident case	15,247 / 159	15,248 / 175	15,247 / 171	15,248 / 164	15,247 / 14,9	
			HR (95% CI)	1	1.10 (0.87-1.38)	1.13 (0.87-1.46)	1.16 (0.87-1.56)	1.21 (0.82-1.76)	0.3
		9	Participants / Incident case	8,973 / 164	8,973 / 140	8,973 / 155	8,973 / 140	8,973 / 136	
			HR (95% CI)	1	1.04 (0.82-1.33)	1.29 (0.99-1.68)	1.32 (0.97-1.80)	1.44 (0.97-2.15)	0.03
		10	Participants / Incident case	10,068 / 40	10,068 / 48	10,069 / 44	10,068 / 57	10,068 / 52	
			HR (95% CI)	1	1.05 (0.67-1.65)	0.98 (0.59-1.61)	1.25 (0.72-2.15)	1.16 (0.58-2.33)	0.5
		11	Participants / Incident case	6,237 / 115	6,237 / 11,9	6,237 / 148	6,237 / 151	6,237 / 150	
			HR (95% CI)	1	0.99 (0.76-1.30)	1.26 (0.95-1.67)	1.33 (0.97-1.83)	1.46 (0.97-2.20)	0.02
		12	Participants / Incident case	16,153 / 170	16,153 / 198	16,154 / 193	16,153 / 187	16,153 / 1,65	
			HR (95% CI)	1	1.17 (0.94-1.46)	1.21 (0.95-1.54)	1.27 (0.96-1.68)	1.28 (0.89-1.84)	0.2
		13	Participants / Incident case	16,195 / 12,1	16,196 / 147	16,195 / 137	16,196 / 141	16,195 / 128	
			HR (95% CI)	1	1.22 (0.94-1.57)	1.20 (0.90-1.61)	1.35 (0.97-1.87)	1.40 (0.92-2.14)	0.1
		14	Participants / Incident case	16,305 / 172	16,305 / 200	16,306 / 194	16,305 / 191	16,305 / 167	
			HR (95% CI)	1	1.18 (0.94-1.46)	1.21 (0.95-1.54)	1.30 (0.91-1.72)	1.31 (0.91-1.88)	0.1
Premenopausal breast cancer	GI	Main	Participants / Incident case	12,477 / 58	12,477 / 71	12,477 / 81	12,477 / 67	12,477 / 75	
			HR (95% CI)	1	1.10 (0.77-1.57)	1.26 (0.89-1.79)	1.09 (0.75-1.58)	1.47 (1.01-2.13)	0.08
		1	Participants / Incident case	12,477 / 58	12,477 / 71	12,477 / 81	12,477 / 67	12,477 / 75	
			HR (95% CI)	1	1.07 (0.75-1.53)	1.22 (0.85-1.74)	1.04 (0.71-1.52)	1.39 (0.95-2.04)	0.2
		2	Participants / Incident case	12,477 / 58	12,477 / 71	12,477 / 81	12,477 / 67	12,477 / 75	
			HR (95% CI)	1	1.08 (0.76-1.53)	1.23 (0.87-1.74)	1.05 (0.73-1.50)	1.38 (0.96-1.98)	0.1

	3	Participants / Incident case	12,477 / 58	12,477 / 71	12,477 / 81	12,477 / 67	12,477 / 75	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.76-1.54)	1.26 (0.89-1.79)	1.09 (0.75-1.58)	1.47 (1.01-2.13)	0.07
	4	Participants / Incident case	12,477 / 58	12,477 / 71	12,477 / 81	12,477 / 67	12,477 / 75	
		HR (95% CI)	1	1.14 (0.73-1.76)	1.49 (0.98-2.28)	1.15 (0.73-1.82)	1.63 (1.03-2.56)	0.06
	5	Participants / Incident case	12,477 / 58	12,477 / 71	12,477 / 81	12,477 / 67	12,477 / 75	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.77-1.57)	1.26 (0.89-1.80)	1.09 (0.75-1.58)	1.47 (1.01-2.14)	0.08
	6	Participants / Incident case	9,778 / 42	9,779 / 56	9,779 / 58	9,779 / 51	9,778 / 58	
		HR (95% CI)	1	1.17 (0.77-1.76)	1.19 (0.79-1.80)	1.11 (0.72-1.71)	1.52 (0.99-2.35)	0.1
	7	Participants / Incident case	2,698 / 17	2,699 / 17	2,698 / 18	2,699 / 18	2,698 / 17	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.48-1.95)	1.06 (0.53-2.12)	1.08 (0.53-2.21)	1.21 (0.57-2.56)	0.6
	8	Participants / Incident case	11,994 / 56	11,995 / 66	11,995 / 76	11,995 / 64	11,994 / 74	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.75-1.55)	1.25 (0.87-1.79)	1.10 (0.75-1.60)	1.55 (1.06-2.26)	0.04
	9	Participants / Incident case	6,488 / 45	6,488 / 50	6,489 / 56	6,488 / 48	6,488 / 58	
		HR (95% CI)	1	1.15 (0.76-1.73)	1.30 (0.87-1.96)	1.13 (0.74-1.74)	1.44 (0.94-2.21)	0.1
	10	Participants / Incident case	10,045 / 34	10,045 / 50	10,046 / 50	10,045 / 47	10,045 / 51	
		HR (95% CI)	1	1.30 (0.83-2.02)	1.27 (0.81-1.99)	1.23 (0.77-1.95)	1.60 (1.00-2.56)	0.1
	11	Participants / Incident case	2,431 / 22	2,432 / 24	2,432 / 27	2,432 / 24	2,432 / 23	
		HR (95% CI)	1	0.99 (0.54-1.81)	1.23 (0.68-2.22)	1.12 (0.60-2.08)	1.18 (0.62-2.25)	0.5
	12	Participants / Incident case	12,378 / 56	12,3,79 / 70	12,3,79 / 80	12,3,79 / 67	12,378 / 75	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.78-1.59)	1.28 (0.90-1.82)	1.12 (0.77-1.62)	1.51 (1.03-2.19)	0.06
	13	Participants / Incident case	12,4,29 / 38	12,4,29 / 48	12,4,29 / 62	12,4,29 / 45	12,4,29 / 54	
		HR (95% CI)	1	1.13 (0.73-1.75)	1.48 (0.97-2.26)	1.12 (0.71-1.77)	1.60 (1.02-2.52)	0.08
	14	Participants / Incident case	12,477 / 58	12,477 / 71	12,477 / 81	12,477 / 67	12,477 / 75	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.78-1.58)	1.27 (0.90-1.81)	1.10 (0.76-1.60)	1.48 (1.02-2.16)	0.07
GL (g/j)	Main	Participants / Incident case	12,477 / 64	12,477 / 62	12,477 / 75	12,477 / 86	12,477 / 65	
		HR (95% CI)	1	0.91 (0.62-1.32)	1.11 (0.74-1.65)	1.32 (0.85-2.07)	1.08 (0.60-1.95)	0.3
	1	Participants / Incident case	12,477 / 64	12,477 / 62	12,477 / 75	12,477 / 86	12,477 / 65	
		HR (95% CI)	1	0.81 (0.54-1.20)	0.92 (0.58-1.45)	1.02 (0.59-1.76)	0.72 (0.34-1.55)	0.9
	2	Participants / Incident case	12,477 / 64	12,477 / 62	12,477 / 75	12,477 / 86	12,477 / 65	
		HR (95% CI)	1	0.90 (0.62-1.30)	1.09 (0.74-1.59)	1.29 (0.85-1.97)	1.04 (0.60-1.80)	0.3
	3	Participants / Incident case	12,477 / 64	12,477 / 62	12,477 / 75	12,477 / 86	12,477 / 65	
		HR (95% CI)	1	0.92 (0.63-1.34)	1.12 (0.75-1.68)	1.34 (0.86-2.11)	1.10 (0.61-1.99)	0.2
	4	Participants / Incident case	12,477 / 64	12,477 / 62	12,477 / 75	12,477 / 86	12,477 / 65	
		HR (95% CI)	1	1.13 (0.72-1.78)	1.20 (0.73-1.96)	1.66 (0.96-2.87)	1.56 (0.77-3.17)	0.09
	5	Participants / Incident case	12,477 / 64	12,477 / 62	12,477 / 75	12,477 / 86	12,477 / 65	
		HR (95% CI)	1	0.91 (0.63-1.32)	1.11 (0.74-1.65)	1.33 (0.85-2.08)	1.08 (0.60-1.95)	0.3
	6	Participants / Incident case	9,778 / 47	9,779 / 48	9,779 / 55	9,779 / 66	9,778 / 49	
		HR (95% CI)	1	0.94 (0.61-1.45)	1.12 (0.70-1.78)	1.42 (0.85-2.37)	1.17 (0.60-2.31)	0.2
	7	Participants / Incident case	2,698 / 16	2,699 / 16	2,698 / 20	2,699 / 18	2,698 / 17	
		HR (95% CI)	1	0.86 (0.40-1.84)	1.02 (0.46-2.26)	0.95 (0.37-2.42)	0.90 (0.26-3.04)	1
	8	Participants / Incident case	11,994 / 61	11,995 / 61	11,995 / 68	11,995 / 82	11,994 / 64	
		HR (95% CI)	1	0.95 (0.65-1.39)	1.09 (0.72-1.65)	1.38 (0.87-2.18)	1.18 (0.65-2.16)	0.2
	9	Participants / Incident case	6,488 / 46	6,488 / 54	6,489 / 56	6,488 / 51	6,488 / 50	

				HR (95% CI)	1	1.29 (0.84-1.97)	1.49 (0.94-2.38)	1.48 (0.86-2.53)	1.58 (0.79-3.16)	0.2
			10	Participants / Incident case	10,045 / 37	10,045 / 46	10,046 / 44	10,045 / 54	10,045 / 51	
				HR (95% CI)	1	1.08 (0.68-1.72)	1.04 (0.62-1.72)	1.25 (0.72-2.18)	1.20 (0.59-2.44)	0.5
			11	Participants / Incident case	2,431 / 23	2,432 / 20	2,432 / 24	2,432 / 36	2,432 / 17	
				HR (95% CI)	1	0.96 (0.50-1.83)	1.13 (0.56-2.27)	2.04 (0.95-4.39)	1.19 (0.41-3.40)	0.2
			12	Participants / Incident case	12,378 / 62	12,3,79 / 61	12,3,79 / 75	12,3,79 / 86	12,378 / 64	
				HR (95% CI)	1	0.91 (0.62-1.33)	1.12 (0.75-1.67)	1.32 (0.84-2.07)	1.05 (0.58-1.90)	0.3
			13	Participants / Incident case	12,4,29 / 42	12,4,29 / 47	12,4,29 / 48	12,4,29 / 61	12,4,29 / 49	
				HR (95% CI)	1	1.13 (0.72-1.77)	1.19 (0.73-1.96)	1.66 (0.96-2.86)	1.53 (0.75-3.10)	0.1
			14	Participants / Incident case	12,477 / 64	12,477 / 62	12,477 / 75	12,477 / 86	12,477 / 65	
				HR (95% CI)	1	0.92 (0.63-1.34)	1.13 (0.75-1.68)	1.36 (0.87-2.13)	1.12 (0.62-2.02)	0.2
	Postmenopausal breast cancer	GI	Main	Participants / Incident case	5,670 / 98	5,671 / 12,2	5,671 / 116	5,671 / 120	5,671 / 116	
				HR (95% CI)	1	1.15 (0.88-1.51)	1.11 (0.84-1.47)	1.14 (0.86-1.52)	1.22 (0.91-1.65)	0.3
			1	Participants / Incident case	5,670 / 98	5,671 / 12,2	5,671 / 116	5,671 / 120	5,671 / 116	
				HR (95% CI)	1	1.15 (0.88-1.51)	1.11 (0.83-1.47)	1.14 (0.85-1.53)	1.22 (0.90-1.67)	0.3
			2	Participants / Incident case	5,670 / 98	5,671 / 12,2	5,671 / 116	5,671 / 120	5,671 / 116	
				HR (95% CI)	1	1.13 (0.87-1.48)	1.08 (0.82-1.43)	1.11 (0.84-1.47)	1.19 (0.89-1.59)	0.3
			3	Participants / Incident case	5,670 / 98	5,671 / 12,2	5,671 / 116	5,671 / 120	5,671 / 116	
				HR (95% CI)	1	1.15 (0.88-1.51)	1.11 (0.84-1.47)	1.13 (0.85-1.51)	1.22 (0.91-1.65)	0.3
			4	Participants / Incident case	5,670 / 98	5,671 / 12,2	5,671 / 116	5,671 / 120	5,671 / 116	
				HR (95% CI)	1	1.11 (0.81-1.53)	1.11 (0.80-1.54)	1.09 (0.78-1.52)	1.27 (0.90-1.78)	0.3
			5	Participants / Incident case	5,670 / 98	5,671 / 12,2	5,671 / 116	5,671 / 120	5,671 / 116	
				HR (95% CI)	1	1.15 (0.88-1.51)	1.10 (0.83-1.46)	1.13 (0.85-1.51)	1.21 (0.90-1.63)	0.3
			6	Participants / Incident case	3,848 / 71	3,849 / 81	3,849 / 69	3,849 / 78	3,848 / 71	
				HR (95% CI)	1	1.07 (0.77-1.48)	0.91 (0.64-1.29)	1.01 (0.72-1.43)	1.00 (0.69-1.44)	0.9
			7	Participants / Incident case	1,822 / 29	1,822 / 40	1,823 / 49	1,822 / 43	1,822 / 41	
				HR (95% CI)	1	1.24 (0.76-2.03)	1.53 (0.94-2.47)	1.33 (0.80-2.21)	1.50 (0.88-2.55)	0.2
			8	Participants / Incident case	4,965 / 84	4,966 / 101	4,966 / 101	4,966 / 98	4,965 / 98	
				HR (95% CI)	1	1.13 (0.84-1.51)	1.13 (0.84-1.53)	1.10 (0.81-1.51)	1.22 (0.88-1.68)	0.3
			9	Participants / Incident case	3,837 / 89	3,837 / 90	3,838 / 99	3,837 / 95	3,837 / 105	
				HR (95% CI)	1	1.04 (0.77-1.40)	1.16 (0.86-1.56)	1.13 (0.82-1.54)	1.27 (0.92-1.75)	0.1
			10	Participants / Incident case	286 / 2	287 / 2	287 / 1	287 / 2	286 / 2	
				HR (95% CI)	1	1.40 (0.11-17.57)	0.70 (0.04-13.01)	1.30 (0.09-19.21)	0.64 (0.04-10.67)	0.8
			11	Participants / Incident case	5,384 / 96	5,384 / 118	5,385 / 115	5,384 / 120	5,384 / 114	
				HR (95% CI)	1	1.12 (0.85-1.48)	1.10 (0.83-1.46)	1.14 (0.85-1.52)	1.20 (0.89-1.62)	0.3
			12	Participants / Incident case	5,596 / 98	5,596 / 120	5,597 / 115	5,596 / 118	5,596 / 114	
				HR (95% CI)	1	1.13 (0.86-1.48)	1.09 (0.82-1.45)	1.11 (0.83-1.48)	1.19 (0.88-1.61)	0.3
			13	Participants / Incident case	5,605 / 70	5,606 / 88	5,606 / 89	5,606 / 89	5,605 / 91	
				HR (95% CI)	1	1.12 (0.81-1.54)	1.13 (0.81-1.56)	1.11 (0.79-1.55)	1.27 (0.90-1.79)	0.3
			14	Participants / Incident case	5,670 / 98	5,671 / 12,2	5,671 / 116	5,671 / 120	5,671 / 116	
				HR (95% CI)	1	1.13 (0.86-1.49)	1.10 (0.83-1.45)	1.13 (0.85-1.51)	1.21 (0.90-1.64)	0.3
		GL (g/j)	Main	Participants / Incident case	5,670 / 96	5,671 / 104	5,671 / 127	5,671 / 11,3	5,671 / 132	
				HR (95% CI)	1	1.07 (0.80-1.44)	1.36 (1.00-1.85)	1.26 (0.89-1.79)	1.64 (1.06-2.55)	0.03

			1	Participants / Incident case	5,670 / 96	5,671 / 104	5,671 / 127	5,671 / 11,3	5,671 / 132	
				HR (95% CI)	1	1.19 (0.87-1.64)	1.61 (1.12-2.33)	1.61 (1.03-2.51)	2.37 (1.29-4.34)	0.009
			2	Participants / Incident case	5,670 / 96	5,671 / 104	5,671 / 127	5,671 / 11,3	5,671 / 132	
				HR (95% CI)	1	1.03 (0.77-1.37)	1.27 (0.95-1.71)	1.16 (0.83-1.61)	1.44 (0.96-2.16)	0.09
			3	Participants / Incident case	5,670 / 96	5,671 / 104	5,671 / 127	5,671 / 11,3	5,671 / 132	
				HR (95% CI)	1	1.07 (0.80-1.44)	1.35 (1.00-1.84)	1.27 (0.89-1.80)	1.65 (1.06-2.56)	0.03
			4	Participants / Incident case	5,670 / 96	5,671 / 104	5,671 / 127	5,671 / 11,3	5,671 / 132	
				HR (95% CI)	1	1.23 (0.87-1.74)	1.38 (0.96-1.99)	1.45 (0.97-2.18)	1.75 (1.05-2.91)	0.04
			5	Participants / Incident case	5,670 / 96	5,671 / 104	5,671 / 127	5,671 / 11,3	5,671 / 132	
				HR (95% CI)	1	1.07 (0.80-1.44)	1.36 (1.00-1.85)	1.26 (0.89-1.79)	1.63 (1.05-2.53)	0.03
			6	Participants / Incident case	3,848 / 71	3,849 / 66	3,849 / 77	3,849 / 67	3,848 / 89	
				HR (95% CI)	1	0.95 (0.67-1.35)	1.14 (0.78-1.65)	1.07 (0.70-1.63)	1.55 (0.91-2.63)	0.2
			7	Participants / Incident case	1,822 / 23	1,822 / 37	1,823 / 50	1,822 / 49	1,822 / 43	
				HR (95% CI)	1	1.54 (0.88-2.68)	2.28 (1.28-4.07)	2.30 (1.20-4.39)	2.42 (1.06-5.50)	0.02
			8	Participants / Incident case	4,965 / 85	4,966 / 87	4,966 / 110	4,966 / 89	4,965 / 111	
				HR (95% CI)	1	1.01 (0.74-1.39)	1.32 (0.95-1.83)	1.10 (0.75-1.60)	1.52 (0.95-2.45)	0.1
			9	Participants / Incident case	3,837 / 92	3,837 / 92	3,838 / 104	3,837 / 81	3,837 / 109	
				HR (95% CI)	1	1.12 (0.83-1.52)	1.33 (0.96-1.84)	1.10 (0.75-1.61)	1.64 (1.02-2.64)	0.1
			10	Participants / Incident case	286 / 2	287 / 3	287 / 2	287 / 1	286 / 1	
				HR (95% CI)	1	1.27 (0.12-13.88)	0.72 (0.04-12.18)	0.12 (0.00-5.03)	0.12 (0.00-18.05)	0.3
			11	Participants / Incident case	5,384 / 95	5,384 / 98	5,385 / 12,4	5,384 / 116	5,384 / 130	
				HR (95% CI)	1	1.00 (0.74-1.35)	1.31 (0.96-1.78)	1.26 (0.89-1.79)	1.55 (1.00-2.41)	0.04
			12	Participants / Incident case	5,596 / 96	5,596 / 103	5,597 / 126	5,596 / 112	5,596 / 128	
				HR (95% CI)	1	1.06 (0.79-1.42)	1.35 (0.99-1.84)	1.25 (0.88-1.77)	1.58 (1.02-2.46)	0.05
			13	Participants / Incident case	5,605 / 63	5,606 / 82	5,606 / 91	5,606 / 91	5,605 / 10,0	
				HR (95% CI)	1	1.26 (0.89-1.78)	1.42 (0.99-2.06)	1.48 (0.98-2.23)	1.77 (1.06-2.97)	0.04
			14	Participants / Incident case	5,670 / 96	5,671 / 104	5,671 / 127	5,671 / 11,3	5,671 / 132	
				HR (95% CI)	1	1.08 (0.80-1.44)	1.37 (1.01-1.86)	1.27 (0.90-1.80)	1.66 (1.07-2.57)	0.03
Prostate cancer	GI		Main	Participants / Incident case	4,298 / 69	4,299 / 76	4,299 / 83	4,299 / 79	4,299 / 58	
				HR (95% CI)	1	0.88 (0.63-1.23)	0.89 (0.64-1.24)	0.82 (0.58-1.17)	0.74 (0.50-1.08)	0.1
			1	Participants / Incident case	4,298 / 69	4,299 / 76	4,299 / 83	4,299 / 79	4,299 / 58	
				HR (95% CI)	1	0.89 (0.63-1.24)	0.90 (0.64-1.27)	0.84 (0.58-1.19)	0.75 (0.50-1.11)	0.2
			2	Participants / Incident case	4,298 / 69	4,299 / 76	4,299 / 83	4,299 / 79	4,299 / 58	
				HR (95% CI)	1	0.87 (0.62-1.21)	0.86 (0.62-1.21)	0.79 (0.56-1.10)	0.69 (0.47-1.00)	0.05
			3	Participants / Incident case	4,298 / 69	4,299 / 76	4,299 / 83	4,299 / 79	4,299 / 58	
				HR (95% CI)	1	0.87 (0.63-1.22)	0.89 (0.63-1.24)	0.82 (0.58-1.15)	0.73 (0.50-1.08)	0.1
			4	Participants / Incident case	4,298 / 69	4,299 / 76	4,299 / 83	4,299 / 79	4,299 / 58	
				HR (95% CI)	1	0.80 (0.54-1.19)	0.84 (0.57-1.25)	0.85 (0.57-1.26)	0.71 (0.46-1.11)	0.2
			5	Participants / Incident case	4,298 / 69	4,299 / 76	4,299 / 83	4,299 / 79	4,299 / 58	
				HR (95% CI)	1	0.88 (0.63-1.23)	0.89 (0.64-1.24)	0.82 (0.58-1.17)	0.74 (0.50-1.08)	0.1
			6	Participants / Incident case	2,645 / 31	2,646 / 26	2,646 / 43	2,646 / 42	2,646 / 31	
				HR (95% CI)	1	0.67 (0.39-1.13)	0.98 (0.60-1.60)	0.87 (0.52-1.43)	0.77 (0.44-1.33)	0.7
			7	Participants / Incident case	1,653 / 36	1,653 / 51	1,653 / 39	1,653 / 39	1,653 / 27	

		HR (95% CI)	1	1.09 (0.70-1.68)	0.80 (0.50-1.28)	0.85 (0.52-1.38)	0.70 (0.40-1.20)	0.1
	8	Participants / Incident case	3,797 / 52	3,797 / 60	3,797 / 65	3,797 / 67	3,797 / 47	
		HR (95% CI)	1	0.93 (0.64-1.35)	0.94 (0.64-1.38)	0.96 (0.65-1.41)	0.84 (0.55-1.29)	0.5
	9	Participants / Incident case	2,396 / 68	2,396 / 59	2,396 / 65	2,396 / 60	2,396 / 59	
		HR (95% CI)	1	0.83 (0.58-1.18)	0.86 (0.60-1.23)	0.78 (0.54-1.13)	0.79 (0.53-1.15)	0.2
	10	Participants / Incident case						
		HR (95% CI)						
	11	Participants / Incident case	2,210 / 71	2,211 / 76	2,211 / 80	2,211 / 76	2,210 / 61	
		HR (95% CI)	1	0.91 (0.65-1.26)	0.91 (0.65-1.27)	0.84 (0.59-1.18)	0.76 (0.53-1.11)	0.2
	12	Participants / Incident case	4,239 / 66	4,240 / 74	4,240 / 83	4,240 / 76	4,239 / 56	
		HR (95% CI)	1	0.90 (0.64-1.26)	0.93 (0.66-1.31)	0.83 (0.58-1.18)	0.74 (0.50-1.10)	0.1
	13	Participants / Incident case	4,251 / 51	4,252 / 52	4,252 / 57	4,252 / 62	4,251 / 43	
		HR (95% CI)	1	0.81 (0.54-1.19)	0.82 (0.55-1.21)	0.85 (0.57-1.26)	0.70 (0.45-1.10)	0.2
	14	Participants / Incident case	4,298 / 69	4,299 / 76	4,299 / 83	4,299 / 79	4,299 / 58	
		HR (95% CI)	1	0.88 (0.63-1.23)	0.89 (0.64-1.25)	0.83 (0.58-1.17)	0.74 (0.50-1.08)	0.1
GL (g/j)	Main	Participants / Incident case	4,298 / 74	4,299 / 68	4,299 / 93	4,299 / 66	4,299 / 64	
		HR (95% CI)	1	0.78 (0.55-1.11)	1.11 (0.77-1.59)	0.76 (0.49-1.19)	0.71 (0.40-1.27)	0.4
	1	Participants / Incident case	4,298 / 74	4,299 / 68	4,299 / 93	4,299 / 66	4,299 / 64	
		HR (95% CI)	1	0.78 (0.54-1.14)	1.11 (0.72-1.70)	0.76 (0.44-1.31)	0.71 (0.33-1.54)	0.6
	2	Participants / Incident case	4,298 / 74	4,299 / 68	4,299 / 93	4,299 / 66	4,299 / 64	
		HR (95% CI)	1	0.79 (0.56-1.12)	1.13 (0.79-1.61)	0.78 (0.51-1.20)	0.74 (0.42-1.28)	0.4
	3	Participants / Incident case	4,298 / 74	4,299 / 68	4,299 / 93	4,299 / 66	4,299 / 64	
		HR (95% CI)	1	0.77 (0.55-1.10)	1.10 (0.76-1.58)	0.75 (0.48-1.17)	0.71 (0.40-1.26)	0.4
	4	Participants / Incident case	4,298 / 74	4,299 / 68	4,299 / 93	4,299 / 66	4,299 / 64	
		HR (95% CI)	1	0.74 (0.49-1.11)	0.99 (0.64-1.52)	0.73 (0.44-1.22)	0.67 (0.35-1.30)	0.4
	5	Participants / Incident case	4,298 / 74	4,299 / 68	4,299 / 93	4,299 / 66	4,299 / 64	
		HR (95% CI)	1	0.78 (0.55-1.11)	1.11 (0.77-1.59)	0.76 (0.49-1.19)	0.71 (0.40-1.27)	0.4
	6	Participants / Incident case	2,645 / 27	2,646 / 34	2,646 / 42	2,646 / 35	2,646 / 35	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.62-1.79)	1.22 (0.69-2.13)	0.87 (0.46-1.66)	0.71 (0.30-1.63)	0.4
	7	Participants / Incident case	1,653 / 42	1,653 / 43	1,653 / 38	1,653 / 38	1,653 / 31	
		HR (95% CI)	1	0.77 (0.49-1.22)	0.70 (0.41-1.17)	0.68 (0.37-1.24)	0.56 (0.25-1.28)	0.2
	8	Participants / Incident case	3,797 / 58	3,797 / 58	3,797 / 67	3,797 / 55	3,797 / 53	
		HR (95% CI)	1	0.87 (0.59-1.28)	1.05 (0.69-1.60)	0.84 (0.51-1.37)	0.80 (0.42-1.52)	0.6
	9	Participants / Incident case	2,396 / 75	2,396 / 65	2,396 / 68	2,396 / 53	2,396 / 50	
		HR (95% CI)	1	0.87 (0.61-1.25)	0.97 (0.65-1.44)	0.71 (0.44-1.15)	0.61 (0.32-1.14)	0.1
	10	Participants / Incident case						
		HR (95% CI)						
	11	Participants / Incident case	2,210 / 68	2,211 / 67	2,211 / 88	2,211 / 71	2,210 / 70	
		HR (95% CI)	1	0.79 (0.55-1.12)	0.98 (0.67-1.41)	0.71 (0.46-1.10)	0.62 (0.35-1.10)	0.2
	12	Participants / Incident case	4,239 / 70	4,240 / 68	4,240 / 93	4,240 / 63	4,239 / 61	
		HR (95% CI)	1	0.83 (0.58-1.18)	1.19 (0.82-1.72)	0.78 (0.50-1.23)	0.74 (0.41-1.35)	0.5
	13	Participants / Incident case	4,251 / 53	4,252 / 49	4,252 / 62	4,252 / 50	4,251 / 51	
		HR (95% CI)	1	0.76 (0.50-1.14)	0.96 (0.62-1.48)	0.72 (0.43-1.20)	0.67 (0.34-1.30)	0.3

		14	Participants / Incident case	4,298 / 74	4,299 / 68	4,299 / 93	4,299 / 66	4,299 / 64	
			HR (95% CI)	1	0.78 (0.55-1.11)	1.11 (0.77-1.60)	0.76 (0.49-1.19)	0.71 (0.40-1.27)	0.4
Colorectal cancer	GI	Main	Participants / Incident case	20,603 / 45	20,604 / 41	20,605 / 60	20,604 / 49	20,604 / 49	
			HR (95% CI)	1	0.92 (0.60-1.42)	1.39 (0.93-2.09)	1.16 (0.75-1.79)	1.43 (0.92-2.24)	0.07
		1	Participants / Incident case	20,603 / 45	20,604 / 41	20,605 / 60	20,604 / 49	20,604 / 49	
			HR (95% CI)	1	0.92 (0.60-1.42)	1.38 (0.92-2.09)	1.15 (0.74-1.79)	1.42 (0.89-2.25)	0.09
		2	Participants / Incident case	20,603 / 45	20,604 / 41	20,605 / 60	20,604 / 49	20,604 / 49	
			HR (95% CI)	1	0.90 (0.59-1.38)	1.34 (0.90-2.00)	1.12 (0.74-1.71)	1.39 (0.90-2.15)	0.08
		3	Participants / Incident case	20,603 / 45	20,604 / 41	20,605 / 60	20,604 / 49	20,604 / 49	
			HR (95% CI)	1	0.93 (0.61-1.43)	1.40 (0.93-2.10)	1.17 (0.76-1.80)	1.44 (0.92-2.24)	0.07
		4	Participants / Incident case	20,603 / 45	20,604 / 41	20,605 / 60	20,604 / 49	20,604 / 49	
			HR (95% CI)	1	0.94 (0.58-1.50)	1.31 (0.83-2.06)	0.88 (0.53-1.46)	1.40 (0.85-2.31)	0.3
		5	Participants / Incident case	20,603 / 45	20,604 / 41	20,605 / 60	20,604 / 49	20,604 / 49	
			HR (95% CI)	1	0.92 (0.60-1.42)	1.39 (0.93-2.09)	1.16 (0.76-1.79)	1.44 (0.92-2.24)	0.07
		6	Participants / Incident case	14,938 / 31	14,940 / 27	14,940 / 32	14,940 / 31	14,940 / 26	
			HR (95% CI)	1	0.83 (0.49-1.40)	0.96 (0.57-1.61)	0.91 (0.53-1.55)	0.94 (0.53-1.67)	1
		7	Participants / Incident case	5,664 / 14	5,665 / 15	5,664 / 27	5,665 / 16	5,664 / 25	
			HR (95% CI)	1	1.12 (0.53-2.35)	2.19 (1.12-4.29)	1.38 (0.65-2.93)	2.57 (1.25-5.26)	0.01
		8	Participants / Incident case	19,044 / 40	19,045 / 36	19,044 / 47	19,045 / 44	19,044 / 44	
			HR (95% CI)	1	0.93 (0.59-1.47)	1.25 (0.80-1.94)	1.22 (0.77-1.93)	1.51 (0.94-2.43)	0.05
		9	Participants / Incident case	11,369 / 41	11,369 / 32	11,369 / 40	11,369 / 35	11,369 / 34	
			HR (95% CI)	1	0.87 (0.54-1.40)	1.14 (0.72-1.80)	0.99 (0.61-1.61)	1.03 (0.62-1.71)	0.8
		10	Participants / Incident case	12,156 / 7	12,156 / 1	12,158 / 4	12,156 / 2	12,156 / 5	
			HR (95% CI)	1	0.13 (0.02-1.09)	0.52 (0.15-1.89)	0.24 (0.05-1.25)	0.73 (0.20-2.62)	0.7
		11	Participants / Incident case	8,447 / 39	8,448 / 38	8,448 / 53	8,448 / 45	8,447 / 50	
			HR (95% CI)	1	0.94 (0.60-1.48)	1.35 (0.87-2.08)	1.14 (0.72-1.81)	1.41 (0.89-2.24)	0.1
		12	Participants / Incident case	20,392 / 45	20,393 / 41	20,394 / 61	20,393 / 48	20,392 / 49	
			HR (95% CI)	1	0.93 (0.60-1.43)	1.42 (0.95-2.12)	1.14 (0.74-1.75)	1.44 (0.92-2.25)	0.07
		13	Participants / Incident case	20,446 / 37	20,448 / 33	20,447 / 47	20,448 / 29	20,446 / 38	
			HR (95% CI)	1	0.93 (0.57-1.50)	1.36 (0.86-2.14)	0.86 (0.51-1.45)	1.44 (0.87-2.38)	0.3
		14	Participants / Incident case	20,603 / 45	20,604 / 41	20,605 / 60	20,604 / 49	20,604 / 49	
			HR (95% CI)	1	0.92 (0.60-1.42)	1.39 (0.93-2.09)	1.16 (0.75-1.79)	1.43 (0.92-2.23)	0.07
	GL (g/j)	Main	Participants / Incident case	20,603 / 64	20,604 / 59	20,605 / 44	20,604 / 40	20,604 / 37	
			HR (95% CI)	1	1.06 (0.72-1.56)	0.95 (0.60-1.51)	1.05 (0.61-1.81)	1.30 (0.65-2.62)	0.7
		1	Participants / Incident case	20,603 / 64	20,604 / 59	20,605 / 44	20,604 / 40	20,604 / 37	
			HR (95% CI)	1	1.02 (0.67-1.57)	0.90 (0.52-1.56)	0.97 (0.49-1.92)	1.16 (0.45-2.98)	1.0
		2	Participants / Incident case	20,603 / 64	20,604 / 59	20,605 / 44	20,604 / 40	20,604 / 37	
			HR (95% CI)	1	1.01 (0.69-1.47)	0.87 (0.56-1.36)	0.94 (0.56-1.57)	1.11 (0.58-2.14)	1.0
		3	Participants / Incident case	20,603 / 64	20,604 / 59	20,605 / 44	20,604 / 40	20,604 / 37	
			HR (95% CI)	1	1.07 (0.72-1.57)	0.96 (0.60-1.52)	1.06 (0.61-1.82)	1.31 (0.65-2.63)	0.7
		4	Participants / Incident case	20,603 / 64	20,604 / 59	20,605 / 44	20,604 / 40	20,604 / 37	
			HR (95% CI)	1	0.88 (0.57-1.36)	0.71 (0.42-1.21)	0.93 (0.51-1.69)	0.84 (0.38-1.89)	0.7
		5	Participants / Incident case	20,603 / 64	20,604 / 59	20,605 / 44	20,604 / 40	20,604 / 37	

	HR (95% CI)	1	1.06 (0.72-1.56)	0.95 (0.60-1.51)	1.05 (0.61-1.81)	1.30 (0.65-2.63)	0.7
6	Participants / Incident case	14,938 / 41	14,940 / 35	14,940 / 20	14,940 / 26	14,940 / 25	
	HR (95% CI)	1	0.87 (0.53-1.41)	0.53 (0.28-0.97)	0.74 (0.38-1.42)	0.76 (0.32-1.80)	0.3
7	Participants / Incident case	5,664 / 21	5,665 / 22	5,664 / 27	5,665 / 16	5,664 / 11	
	HR (95% CI)	1	1.41 (0.72-2.76)	2.38 (1.13-5.05)	2.08 (0.80-5.40)	2.67 (0.76-9.37)	0.07
8	Participants / Incident case	19,044 / 56	19,045 / 50	19,044 / 39	19,045 / 35	19,044 / 31	
	HR (95% CI)	1	1.01 (0.67-1.54)	0.94 (0.58-1.55)	1.01 (0.56-1.80)	1.18 (0.55-2.50)	0.8
9	Participants / Incident case	11,369 / 58	11,369 / 44	11,369 / 25	11,369 / 28	11,369 / 27	
	HR (95% CI)	1	0.97 (0.63-1.49)	0.64 (0.37-1.11)	0.83 (0.45-1.52)	0.91 (0.41-2.01)	0.5
10	Participants / Incident case	12,156 / 3	12,156 / 3	12,158 / 3	12,156 / 4	12,156 / 6	
	HR (95% CI)	1	1.06 (0.19-5.82)	1.13 (0.18-7.06)	1.34 (0.20-9.22)	2.22 (0.22-22.42)	0.5
11	Participants / Incident case	8,447 / 48	8,448 / 53	8,448 / 46	8,448 / 41	8,447 / 37	
	HR (95% CI)	1	1.18 (0.77-1.80)	1.16 (0.72-1.89)	1.20 (0.68-2.11)	1.40 (0.68-2.91)	0.5
12	Participants / Incident case	20,392 / 65	20,393 / 58	20,394 / 44	20,393 / 40	20,392 / 37	
	HR (95% CI)	1	1.02 (0.69-1.51)	0.93 (0.59-1.48)	1.02 (0.60-1.76)	1.26 (0.63-2.53)	0.7
13	Participants / Incident case	20,446 / 52	20,448 / 43	20,447 / 30	20,448 / 34	20,446 / 25	
	HR (95% CI)	1	0.91 (0.59-1.41)	0.73 (0.43-1.25)	0.96 (0.53-1.75)	0.87 (0.39-1.96)	0.7
14	Participants / Incident case	20,603 / 64	20,604 / 59	20,605 / 44	20,604 / 40	20,604 / 37	
	HR (95% CI)	1	1.06 (0.72-1.56)	0.95 (0.60-1.51)	1.05 (0.61-1.81)	1.30 (0.65-2.62)	0.7

Main model: multivariable Cox proportional hazard model adjusted for age (time-scale), sex (except for breast and prostate), body mass index (continuous, kg/m²), height (continuous, cm), physical activity (categorical IPAQ variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), educational level (categorical: less than high school degree, <2 y after high school degree, ≥2 y after high school degree), occupational categories (categorical: unemployed, student, self-employed/farmer, employee/manual worker, intermediate professions, managerial staff/intellectual profession, retired), monthly income (categorical: <1200, 1200-1800, 1800-2700, >2700 euros, unknown/unwilling to answer), number of 24h-dietary records (continuous), family history of cancer (categorical: yes, no), prevalent dyslipidemia (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/d), alcohol (continuous, g/d), sodium (continuous, g/d), saturated fatty acids (continuous, g/d), fiber (continuous, g/d), fruit and vegetables (continuous, g/d), wholegrains (continuous, g/d), meat (continuous, g/d), sea products (continuous, g/d) and dairy products (continuous, g/d) intakes.

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).

Model 1: main model, plus carbohydrates intake (continuous).

Model 2: main model, adjusted for "Healthy" and "Western" dietary patterns (continuous variables, derived by principal component analysis), not adjusted for fruits and vegetables, whole foods, meat, sea products and dairy products intake.

Model 3: main model, plus number of smoked cigarettes in pack-years (continuous).

Model 4: main model, plus percentage of weight gain during follow-up (continuous).

Model 5: main model, not adjusted for BMI.

Model 6: main model, with restriction of the study population to participants with a BMI lower than 25 kg/m².

Model 7: main model, with restriction of the study population to participants with a BMI of 25 kg/m² or higher.

Model 8: main model, excluding participants with baseline prevalence of hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia.

Model 9: main model, with restriction of the study population to participants with at least four 24h-dietary records during the first two years.

Model 10: main model, with restriction of the study population to participants younger than 45.

Model 11: main model, with restriction of the study population to participants aged 45 years or older.

Model 12: main model, excluding participants with incidence of diabetes during follow-up.

Model 13: main model, excluding cancer cases occurring during the first two years of follow-up.

Model 14: main model, incorporating outcome variables in multiple imputations.

References:

1. 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

2. 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

3. 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

4. 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.

5. Etude NutriNet-Santé. *Table de composition des aliments*. Paris: Economica; 2013.

6. 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.

7. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(3):362-366. doi:10.1093/ajcn/34.3.362

8. van Bakel MME, Slimani N, Feskens EJM, et al. Methodological Challenges in the Application of the Glycemic Index in Epidemiological Studies Using Data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *J Nutr*. 2009;139(3):568-575. doi:10.3945/jn.108.097121

9. Lin C-S, Kimokoti RW, Brown LS, Kaye EA, Nunn ME, Millen BE. Methodology for adding glycemic index to the National Health and Nutrition Examination Survey nutrient database. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(11):1843-1851. doi:10.1016/j.jand.2012.07.035

10. GI Database. http://www.glycemicindex.com/foodSearch.php. Accessed August 28, 2020.

11. 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.

12. 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 3. Article "Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols (FODMAPs) and Cancer Risk in the Prospective NutriNet-Santé Cohort"

The Journal of Nutrition
Nutritional Epidemiology

Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols (FODMAPs) and Cancer Risk in the Prospective NutriNet-Santé Cohort

Charlotte Debras,[1,2] Eloi Chazelas,[1,2] Bernard Srour,[1,2] Chantal Julia,[1,3] Élodie Schneider,[1] Emmanuelle Kesse-Guyot,[1,2] Cédric Agaësse,[1] Nathalie Druesne-Pecollo,[1,2] Valentina A Andreeva,[1] Gaëlle Wendeu-Foyet,[1,2] Pilar Galan,[1] Serge Hercberg,[1,2,3] Mélanie Deschasaux-Tanguy,[1,2] and Mathilde Touvier[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; and [3]Public Health Department, Avicenne Hospital, AP-HP, Bobigny, France

ABSTRACT

Background: Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (FODMAPs) have been shown to be involved in gastrointestinal disorders. In view of their proinflammatory potential and their interactions with the gut microbiota, their contribution to the etiology of other chronic diseases such as cancer has been postulated. However, to our knowledge, no epidemiologic study has investigated this hypothesis so far.

Objectives: Our objective was to investigate the associations between FODMAP intake (total and by type) and cancer risk (overall, breast, prostate, and colorectal) in a large prospective cohort.

Methods: The study was based on the NutriNet-Santé cohort (2009–2020); 104,909 adult participants without cancer at baseline were included in our analyses (median follow-up time = 7.7 y, 78.7% women, mean ± SD age at baseline 42.1 ± 14.5 y). Baseline dietary intakes were obtained from repeated 24-h dietary records linked to a detailed food composition table. Associations between FODMAP intake (expressed in quintiles, Q) and cancer risks were assessed by Cox proportional hazard models adjusted for a large range of lifestyle, sociodemographic, and anthropometric variables.

Results: Total FODMAP intake was associated with increased overall cancer risk ($n = 3374$ incident cases, HR for sex-specific Q5 compared with Q1: 1.21; 95% CI: 1.02, 1.44; P-trend = 0.04). In particular, oligosaccharides were associated with cancer risk: a trend was observed for overall cancer (HR Q5 compared with Q1: 1.10; 95% CI: 0.97, 1.25; P-trend = 0.04) and colorectal cancer ($n = 272$, HR Q5 compared with Q1: 1.78; 95% CI: 1.13–2.79; P-trend = 0.02).

Conclusions: Results from this large population-based study on French adults from the NutriNet-Santé cohort show a significant association between FODMAP intake and the risk of cancer development. Further epidemiologic and experimental studies are needed to confirm these results and provide data on the potential underlying mechanisms. *J Nutr* 2022;152:1059–1069.

Keywords: FODMAPs, oligosaccharides, cancer risk, colorectal cancer, prospective cohort

Introduction

Chronic inflammation is a known risk factor for cancer onset (1). A proinflammatory environment promotes cell proliferation and differentiation (2), inhibits apoptosis, and favors angiogenesis (1). Various dietary factors can promote inflammation: a recent meta-analysis (3) found that a higher Dietary Inflammatory Index (DII) score was associated with increased cancer risk (4). Beyond the already well-known proinflammatory factors [e.g., n–6 fatty acids (4)], less thoroughly investigated dietary components merit attention for their role in inflammation. This is the case in particular for fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (5), grouped under the term *FODMAPs*. Indeed, these short-chain highly fermentable carbohydrates are poorly absorbed (6) in the gut and could contribute to bacterial overgrowth (5), intestinal distension (7), increased intestinal permeability, intestinal injury, and inflammation (8).

The concept of FODMAPs was introduced in 2005 (9) in reference to their suspected role in inflammation-related intestinal disorders and associated symptoms [e.g., Crohn disease, irritable bowel syndrome (IBS), and inflammatory bowel disease (IBD)]. FODMAPs include oligosaccharides [i.e.,

© The Author(s) 2021. Published by Oxford University Press on behalf of the American Society for Nutrition. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com
Manuscript received August 4, 2021. Initial review completed September 2, 2021. Revision accepted October 25, 2021.
First published online October 29, 2021; doi: https://doi.org/10.1093/jn/nxab379.

fructans, galactooligosaccharides (GOSs)], lactose, fructose in excess of glucose (i.e., greater intake of fructose than glucose, referred as "excess fructose" throughout the text), and polyols (e.g., sorbitol, mannitol). Intestinal inflammation has been associated with risk of IBS/IBD (10) and colorectal cancer (11).

Inflammation at that level can be promoted by a proinflammatory diet, to which FODMAPs may contribute; the localized inflammatory state could then expand on a systemic level (12, 13) and potentially lead to cancer development at various other sites (1, 3), apart from the colon-rectum (11). FODMAP intakes are increasing in Western countries (9), where diets notably include a large amount of industrialized foods [e.g., sugary beverages with "high-fructose corn syrup" (14), refined grains that are an important source of fructans (9)]. FODMAPs are also found in a large variety of foods (15): in particular, dairy products, fruit, garlic, onions, legumes, and chewing gum, which largely contribute to lactose, fructose, fructan, GOS, and polyol intakes, respectively. Low-FODMAP diets are increasingly recommended by professionals and are gaining popularity among individuals with intestinal disorder symptoms (16). However, this practice remains controversial because cutting out major food groups from one's diet can lead to lower intakes for some nutrients [e.g., fiber (17)]. Thus, more research is needed to identify both beneficial and deleterious health effects of FODMAPs depending on their subtype and on the individual's health status. To our knowledge, several studies have investigated the associations between IBS and cancer risk (18–21) as well as between inflammation and cancer risk (1, 22) (in particular, colorectal cancer), but to our knowledge, no epidemiologic study has directly addressed the association between FODMAP intake and cancer risk. Nevertheless, given their proinflammatory properties [both at local and systemic levels (12, 13, 23, 24)] and potential impact on gut microbiota (25, 26), FODMAPs could play a role in cancer development. Our objective was to explore the associations between total and type-specific FODMAP intake and overall and site-specific cancer risk in the NutriNet-Santé cohort.

Methods

Study population

Our work was based on the ongoing NutriNet-Santé prospective cohort, launched in May 2009 among French adults (aged ≥18 y) with Internet access recruited nationwide by media campaigns. This large web-cohort has been described elsewhere (27). Its principal objective is the investigation of the associations between nutrition and health. An electronic informed consent is provided by each participant. The NutriNet-Santé study, registered at clinicaltrials.gov as 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 and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (n°908,450/n°909,216).

Data collection

Participants complete self-administered questionnaires at baseline and throughout their follow-up via the study website (https://etude-nutrinet-sante.fr). At baseline, a set of 5 questionnaires is administered. Extensive information is collected on dietary intakes, health status (e.g., personal and family history of diseases, such as hypertension, dyslipidemia, diabetes, and intestinal disorders), anthropometric data (28, 29) (e.g., health, weight), physical activity level [i.e., validated 7-d assessment via the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (30)], and sociodemographic and lifestyle data (31) (e.g., sex, date of birth, educational level, occupation, smoking status, number of children).

Dietary assessment

At baseline and every 6 mo during follow-up, participants were invited to complete three 24-h dietary records, randomly assigned over a 2-wk period (2 weekdays and 1 weekend day). Having dietary records completed every 6 mo enabled the capture of intakes at different times of the year/different seasons for the same participant. For this prospective analysis, dietary intakes were then calculated considering mean daily intakes across all dietary records collected during the first 2 y of follow-up to provide an estimate of dietary habits during this period. These 24-h dietary records were validated against an interview by a trained dietitian (32) and against blood and urinary biomarkers (33, 34). Participants report all food and beverages consumed at each of the 3 main meals and at any other eating occasion. Portion sizes are evaluated using validated photographs or standard serving containers (35). Daily energy, alcohol, and macro- and micronutrient intakes are assessed by linking the individual consumption data to the NutriNet-Santé food composition table containing >3500 items. Nutrient intakes from composite dishes are estimated according to usual French recipes as defined by nutrition professionals. Dietary underreporters, identified by the basal metabolic rate and the Goldberg cutoff method (36), were excluded from the analyses.

FODMAP intakes

FODMAP intake is evaluated by linking the 24-h dietary records to the NutriNet-Santé composition database containing total FODMAPs and type-specific FODMAP contents. Details regarding the addition of FODMAP values to the NutriNet-Santé data have been described previously (37). Briefly, combination of several data composition tables was used (38–46), which allowed us to quantify dietary intakes of FODMAPs (in g/d): oligosaccharides (fructans and GOSs), polyols (sorbitol and mannitol), lactose, and excess fructose. The term *excess fructose* refers to "fructose in excess of glucose" (i.e., the difference between fructose intake and glucose intake, when fructose intake is greater than glucose intake). Per definition, nonexcess fructose was not considered a FODMAP. Indeed, as explained by Gibson and Shepherd (9), when fructose is ingested in an equivalent amount of glucose, it is absorbed by a high-capacity glucose-facilitated transport. However, when fructose is in excess of glucose, it is absorbed by a low-capacity glucose-independent facilitated transport. Around 30% of the population can hardly absorb this excess fructose, and this proportion is even higher when the amount of excess fructose becomes very high, which is the case, for instance, for many foods and beverages sweetened with high-fructose corn syrup.

Cancer case ascertainment

Participants report on their health status at baseline and every 6 mo; they can also report a health event or a new medical treatment,

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). EC was supported by a doctoral fellowship from Université Paris 13–Galilée Doctoral School. 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.
Author disclosures: The authors report no conflicts of interest.
Supplemental Figures 1–4, Supplemental Tables 1–3, and Supplemental Methods. are available from the "Supplementary data" link in the online posting of the article and from the same link in the online table of contents at https://academic.oup.com/jn/.
Address correspondence to CD (e-mail: c.debras@eren.smbh.univ-paris13.fr).
Abbreviations used: DII, Dietary Inflammatory Index; FODMAP, fermentable oligosaccharide, disaccharide, monosaccharide, and polyol; GOS, galactooligosaccharide; IBD, inflammatory bowel disease; IBS, irritable bowel syndrome; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire; NHIRD, National Health Insurance Research Database; SFA, saturated fatty acid.

or they can provide a medical record at any time during follow-up through a dedicated and secure web interface. Reported cancer cases are verified and validated by a medical expert, based on medical and anatomopathologic reports (i.e., the results from the micro- and macroscopic investigation of tumor tissues and organs after a biopsy) collected by NutriNet-Santé physicians. Cases are classified using the International Classification of Diseases, 10th revision (47). The cohort data are cross-linked with the national health insurance system database (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) (48) and the national mortality registry (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès) (49) to ensure completeness of morbidity and mortality information and to limit bias associated with unreported cases. In this study, all first primary cancers (except for basal cell carcinoma) diagnosed between baseline and January 22, 2020, were considered cases.

Statistical analysis

Participants included in our analyses were those with at least 2 valid dietary records provided during their first 2 y of follow-up and with no prevalent cancer at baseline. Details regarding participant selection are available in the flowchart in **Supplemental Figure 1**. Baseline characteristics of the study population were examined across sex-specific quintiles of FODMAP intake and were compared using ANOVA tests for continuous variables or χ^2 tests for categorical variables (Table 1). Associations between FODMAP intake (total FODMAPs and by type) and cancer risk [overall and by site (breast, prostate, and colorectal, i.e., the main cancer sites in the cohort)] were assessed by Cox proportional hazards models with age modeled as the time scale. 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 22, 2020, 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 (**Supplemental Table 1**). HRs and 95% CIs were estimated with quintile 1 as the reference category. *P*-trend was obtained using the ordinal score for each quintile (1–5). The proportional hazards assumption of the Cox model was confirmed with the rescaled Schoenfeld-type residuals method (**Supplemental Figure 2**). The linearity assumption was verified using restricted cubic spline functions (50) (**Supplemental Figure 3**). Missing values for any covariates were handled using the multiple imputation by chained equations method (51) (15 imputed data sets) (**Supplemental Method**). The main analyses were adjusted for various covariates (coding indicated in footnotes to Table 2): sociodemographics [age (time scale), sex (except for breast and prostate cancer analyses), educational level], lifestyle [physical activity (IPAQ) (30), smoking status, number of smoked cigarettes (in pack years)], anthropometric characteristics (BMI, height), personal and family medical history (self-reported prevalent dyslipidemia, type 1 or type 2 diabetes, hypertension, family history of cancer), number of 24-h dietary records, and baseline intakes of food groups and key nutrients for which a role in cancer etiology has been strongly suggested (52), such as total energy, alcohol, sodium, saturated fatty acids (SFAs), fiber, fruit and vegetables, whole grains, meat, sea products, and dairy products. Breast cancer analyses were also 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. Models were mutually adjusted for the total of FODMAP intakes excluding the one studied. Analyses investigating total FODMAP intake were adjusted for all simple sugar intake apart from FODMAPs.

Analyses were conducted to investigate the associations in premenopausal and postmenopausal breast cancer cases separately (**Supplemental Table 2**), and sensitivity analyses for overall cancer were performed to assess the robustness of the findings: restriction of the study population to participants with at least four 24-h dietary records, restriction to participants aged 45 y or older, exclusion of participants with prevalent or incident IBS, exclusion of cancer cases occurring during the first year of follow-up and additional adjustment for prevalent IBS, use of quintile median levels of intake for *P*-trend, exclusion of participants with specific diets (i.e., gluten-free, vegan) and prevalent type 1 or type 2 diabetes, and adjustment for total energy intake using the residual method (**Supplemental Table 3**).

All tests were 2-sided, and $P < 0.05$ was considered statistically significant. The statistical analysis software SAS (version 9.4; SAS Institute) was used for analyses.

Results

Descriptive characteristics

In total, 104,909 participants (78.7% women) were included in the analyses (detailed flowchart shown in Supplemental Figure 1). Mean ± SD age at baseline was 42.1 ± 14.5 y. Mean ± SD number of 24-h dietary records per participant was 5.5 ± 3.0. Table 1 shows the baseline characteristics of the study population by quintiles of FODMAP intake. Compared with the bottom quintile (unadjusted descriptive comparisons), participants in the higher quintile tended to be older, nonsmokers, and more likely to have prevalent diabetes and hypertension and less likely to have prevalent IBS. They were more physically active; had higher intakes of energy, SFAs, sodium, fiber, total carbohydrates, sugar, fruit and vegetables, whole-grain foods, dairy products, sweet foods, and fruit juices; and had lower intakes of sugary drinks. The main FODMAP was lactose, contributing 55.2% to the total FODMAP intake, followed by excess fructose (22.4%) and fructans (11.5%) (Figure 1). Dairy products, fruit, and sweet foods were the main contributors to FODMAPs, accounting for 47%, 22%, and 11% of the total intake, respectively (Figure 2). Supplemental Figure 4 presents the contribution of the different dietary sources to the intake of each type of FODMAP; for instance, vegetables contributed to 12% of oligosaccharide intakes.

Associations between FODMAP intakes and cancer risk

During follow-up (718,721 person years, median follow-up time = 7.7 y, IQR = 4.6–9.4 y), 3374 incident cancer cases were diagnosed (including 982 breast, 405 prostate, and 272 colorectal cancers). Mean ± SD age at diagnosis was 59.5 ± 12.2 y. Total FODMAP intake was associated with higher overall cancer risk [HR for quintile (Q) 5 compared with Q1: 1.21; 95% CI: 1.02, 1.44; *P*-trend = 0.04] (Table 2). In particular, a linear trend was observed between oligosaccharide intake and overall cancer risk (HR Q5 compared with Q1: 1.10; 95% CI: 0.97, 1.25; *P*-trend = 0.04). Oligosaccharide intake was associated with increased colorectal cancer risk (HR Q5 compared with Q1: 1.78; 95% CI: 1.13, 2.79; *P*-trend = 0.02). Among oligosaccharides, fructans were associated with increased risk of colorectal cancer (HR Q5 compared with Q1: 1.44; 95% CI: 0.95, 2.16; *P*-trend = 0.04). No other type of FODMAP was significantly associated with cancer risk.

No association was observed for breast cancer overall (Table 2), for premenopausal or postmenopausal breast cancer (Supplemental Table 2).

Results from sensitivity analyses, presented in Supplemental Materials (Supplemental Table 3), showed the robustness of the findings.

Discussion

In this large prospective cohort, FODMAP intake was associated with increased overall cancer risk. Oligosaccharides

TABLE 1 Baseline characteristics of the study population, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2020 ($n = 104,909$)[1]

Characteristic	All participants	Sex-specific quintiles of FODMAP intake[2]					*P*-trend[3]
		1	2	3	4	5	
Number of participants	104,909	20,981	20,982	20,982	20,982	20,982	
Age, mean ± SD, y	42.1 ± 14.5	40.7 ± 14.2	42.0 ± 14.4	42.5 ± 14.5	42.4 ± 14.7	42.8 ± 14.6	<0.0001
Female sex	82,595 (78.7)	16,519 (78.7)	16,519 (78.7)	16,519 (78.7)	16,519 (78.7)	16,519 (78.7)	
Height, mean ± SD, cm	167 ± 8.2	166 ± 8.2	167 ± 8.1	167 ± 8.2	167 ± 8.2	168 ± 8.2	<0.0001
BMI, mean ± SD, kg/m^2	23.7 ± 4.5	23.4 ± 4.4	23.5 ± 4.3	23.8 ± 4.4	23.9 ± 4.6	24.0 ± 4.7	<0.0001
Family history of cancer	39,520 (37.7)	7311 (34.9)	7979 (38.0)	8017 (38.2)	8056 (38.4)	8157 (38.9)	<0.0001
Prevalent type 1 or type 2 diabetes	1897 (1.8)	323 (1.5)	355 (1.7)	359 (1.7)	421 (2.0)	439 (2.1)	<0.0001
Prevalent dyslipidemia	8508 (8.1)	1507 (7.2)	1647 (7.9)	1733 (8.3)	1817 (8.7)	1804 (8.6)	<0.0001
Prevalent hypertension	7789 (7.5)	1402 (6.7)	1484 (7.1)	1577 (7.6)	1661 (8.0)	1665 (8.0)	<0.0001
Prevalent IBS	2404 (2.3)	582 (2.8)	529 (2.5)	469 (2.2)	433 (2.1)	391 (1.9)	<0.0001
Higher education							
No	18,261 (17.4)	3803 (18.1)	3574 (17.0)	3647 (17.4)	3553 (16.9)	3684 (17.6)	<0.0001
Yes, <2 y	18,206 (17.4)	3796 (18.1)	3687 (17.6)	3520 (16.8)	3628 (17.3)	3575 (17.0)	<0.0001
Yes, ≥2 y	68,442 (65.2)	13,382 (63.8)	13,721 (65.4)	13,815 (65.8)	13,801 (65.8)	13,723 (65.4)	<0.0001
Smoking status							
Current	18,193 (17.3)	5691 (27.1)	3960 (18.9)	3282 (15.6)	2866 (13.7)	2394 (11.4)	<0.0001
Former	33,780 (32.2)	6497 (31.0)	6834 (32.6)	6950 (33.1)	6868 (32.7)	6631 (31.6)	<0.0001
Never	52,936 (50.5)	8793 (41.9)	10,188 (48.6)	10,750 (51.2)	11,248 (53.6)	11,957 (57.0)	<0.0001
IPAQ physical activity level[4]							
High	29,406 (28.0)	5443 (25.9)	5546 (26.4)	5910 (28.2)	6078 (29.0)	6429 (30.6)	<0.0001
Moderate	38,918 (37.1)	7642 (36.4)	7951 (37.9)	7973 (38.0)	7823 (37.3)	7529 (35.9)	0.2
Low	22,015 (21.0)	4880 (23.3)	4554 (21.7)	4262 (20.3)	4218 (20.1)	4101 (19.6)	0.0001
Missing	14,570 (13.9)	3016 (14.4)	2931 (14.0)	2837 (13.5)	2863 (13.7)	2923 (13.9)	0.0001
Number of biological children, mean ± SD	1.28 ± 1.28	1.15 ± 1.22	1.26 ± 1.41	1.30 ± 1.24	1.31 ± 1.25	1.35 ± 1.26	0.2
Menopausal status, yes	22,833 (27.6)	3922 (23.7)	4622 (28.0)	4687 (28.4)	4768 (29.0)	4834 (29.3)	<0.0001
Use of hormonal treatment for menopause, yes[5]	3497 (4.2)	527 (3.2)	675 (4.1)	715 (4.3)	763 (4.6)	817 (5.0)	<0.0001
Oral contraception[6]	23,135 (28.0)	4833 (29.3)	4604 (27.9)	4599 (27.8)	4664 (28.2)	4435 (26.9)	<0.0001
Energy intake without alcohol, mean ± SD, kcal/d	1900 ± 472	1690 ± 413	1850 ± 425	1920 ± 448	1970 ± 462	2070 ± 520	<0.0001
Alcohol intake, mean ± SD, g/d	7.7 ± 11.8	10.3 ± 14.9	8.6 ± 12.3	7.7 ± 11.3	6.6 ± 10.2	5.2 ± 8.9	<0.0001
SFA intake, mean ± SD, g/d	33.2 ± 12.2	29.8 ± 11.0	32.8 ± 11.2	33.9 ± 11.9	34.3 ± 12.2	35.1 ± 13.8	<0.0001
Sodium intake, mean ± SD, g/d	2.72 ± 0.9	2.53 ± 0.9	2.68 ± 0.9	2.74 ± 0.9	2.78 ± 0.9	2.86 ± 0.9	<0.0001
Dietary fiber intake, mean ± SD, g/d	19.5 ± 7.3	15.9 ± 6.1	18.2 ± 6.2	19.5 ± 6.5	20.5 ± 6.8	23.3 ± 8.5	<0.0001
Carbohydrate intake, mean ± SD, g/d	199 ± 58.2	165 ± 47.7	190 ± 49.3	201 ± 52.4	210 ± 55.2	230 ± 64.3	<0.0001
Total sugar intake, mean ± SD, g/d	93.5 ± 33.6	69.1 ± 26.7	85.4 ± 26.7	94.0 ± 28.0	102 ± 30.0	117 ± 35.6	0.01
Added sugar intake, mean ± SD, g/d	38.6 ± 24.0	31.3 ± 21.0	37.6 ± 21.9	39.9 ± 22.9	41.1 ± 24.0	42.9 ± 27.8	0.02
Fruit and vegetable intake, mean ± SD, g/d	405 ± 222	301 ± 176	370 ± 184	407 ± 195	438 ± 214	511 ± 273	<0.0001
Whole food intake, mean ± SD, g/d	34.5 ± 46.6	28.0 ± 41.5	32.7 ± 44.3	34.5 ± 44.5	36.1 ± 46.9	41.0 ± 53.9	<0.0001

(*Continued*)

TABLE 1 (*Continued*)

Characteristic	All participants	Sex-specific quintiles of FODMAP intake[2]					*P*-trend[3]
		1	2	3	4	5	
All meat-based food intake, mean ± SD, g/d	101 ± 61.6	103 ± 66.8	101 ± 60.8	101 ± 59.3	102 ± 59.4	100 ± 61.5	<0.0001
All fish and seafood intake, mean ± SD, g/d	37.2 ± 38.8	35.2 ± 40.8	36.4 ± 36.9	36.9 ± 37.3	38.0 ± 38.4	39.3 ± 40.5	<0.0001
Dairy product intake, mean ± SD, g/d	197 ± 149	72.0 ± 51.4	121 ± 65.9	170 ± 83.0	242 ± 105	379 ± 170	<0.0001
Sugary food intake, mean ± SD, g/d	244 ± 173	204 ± 160	240 ± 166	254 ± 166	260 ± 175	262 ± 190	<0.0001
Sugary sweetened beverage intake, mean ± SD, g/d	48.3 ± 108	53.4 ± 118	48.9 ± 113	47.9 ± 101	46.8 ± 102	44.4 ± 104	<0.0001
Fruit juice intake, mean ± SD, g/d	55.7 ± 79.7	46.3 ± 74.8	55.3 ± 76.5	58.4 ± 77.9	60.0 ± 81.5	58.7 ± 86.5	<0.0001
Starchy food intake, mean ± SD, g/d	193 ± 96.2	189 ± 93.1	193 ± 92.0	195 ± 93.4	194 ± 95.7	197 ± 106	0.02
FODMAP intake, mean ± SD, g/d	18.8 ± 9.0	8.6 ± 2.1	13.4 ± 1.2	17.4 ± 1.4	22.2 ± 1.9	32.4 ± 7.6	<0.0001
Oligosaccharide intake, mean ± SD, g/d	2.5 ± 1.5	2.0 ± 0.9	2.3 ± 1.0	2.5 ± 1.2	2.6 ± 1.5	3.1 ± 2.4	<0.0001
Fructan intake, mean ± SD, g/d	2.2 ± 1.4	1.7 ± 0.8	2.0 ± 0.9	2.1 ± 1.1	2.3 ± 1.3	2.7 ± 2.3	<0.0001
Galactooligosaccharide intake, mean ± SD, g/d	0.4 ± 0.3	0.3 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.4	<0.0001
Lactose intake, mean ± SD, g/d	10.4 ± 7.2	3.6 ± 2.1	6.6 ± 2.7	9.2 ± 3.5	12.7 ± 4.5	19.8 ± 7.9	<0.0001
Fructose in excess of glucose intake, mean ± SD, g/d	4.2 ± 3.5	2.1 ± 1.3	3.2 ± 1.9	4.1 ± 2.4	4.9 ± 3.1	6.8 ± 5.2	<0.0001
Polyol intake, mean ± SD, g/d	1.7 ± 1.9	0.9 ± 0.8	1.3 ± 1.1	1.6 ± 1.3	1.9 ± 1.6	2.7 ± 3.2	<0.0001
Sorbitol intake, mean ± SD, g/d	1.1 ± 1.7	0.5 ± 0.6	0.8 ± 0.9	1.1 ± 1.1	1.3 ± 1.4	1.9 ± 2.9	<0.0001
Mannitol intake, mean ± SD, g/d	0.6 ± 0.7	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.5	0.6 ± 0.6	0.6 ± 0.7	0.8 ± 0.9	<0.0001

[1] Values are numbers (percentages) unless stated otherwise. 1 kcal = 4.18 kJ = 0.00418 MJ. FODMAP, fermentable oligosaccharide, disaccharide, monosaccharide, and polyol; IBS, irritable bowel syndrome; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire; SFA, saturated fatty acid.

[2] Sex-specific quintiles of FODMAP intake; sex-specific cutoffs for quintiles were 11.25, 15.06, 19.12, and 24.72 g/d in women and 12.15, 16.47, 21.00, and 27.44 g/d in men.

[3] *P* values for crude comparison between sex-specific quintiles of FODMAP intake by ANOVA or χ^2 test where appropriate.

[4] Available for 90,339 participants, categorized into high, moderate, and low categories according to IPAQ guidelines.

[5] Among menopausal women.

[6] Among nonmenopausal women.

TABLE 2 Association between FODMAP intakes (g/d) and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2020 ($n = 104,909$)[1]

Cancer sites	Exposures		Sex-specific quintiles[2]					
			1	2	3	4	5	*P*-trend
All cancers	FODMAPs	Participants/incident case	20,981/521	20,982/700	20,982/695	20,982/733	20,982/725	
		HR (95% CI)	1	1.15 (1.02, 1.29)	1.11 (0.98, 1.26)	1.19 (1.04, 1.36)	1.21 (1.02, 1.44)	0.04
	Oligosaccharides	Participants/incident case	20,981/601	20,982/623	20,982/658	20,982/686	20,982/806	
		HR (95% CI)	1	0.94 (0.84, 1.05)	0.99 (0.88, 1.11)	1.03 (0.91, 1.17)	1.10 (0.97, 1.25)	0.04
	Fructans	Participants/incident case	20,981/639	20,982/648	20,982/634	20,982/662	20,982/791	
		HR (95% CI)	1	0.95 (0.85, 1.06)	0.98 (0.87, 1.10)	1.04 (0.92, 1.17)	1.08 (0.96, 1.23)	0.06
	GOS	Participants/incident case	20,981/437	20,982/605	20,982/767	20,982/816	20,982/749	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.89, 1.15)	1.09 (0.96, 1.23)	1.05 (0.93, 1.19)	1.03 (0.89, 1.18)	0.6
	Lactose	Participants/incident case	20,981/600	20,982/736	20,982/759	20,982/671	20,982/608	
		HR (95% CI)	1	1.13 (1.01, 1.26)	1.17 (1.03, 1.31)	1.09 (0.95, 1.26)	1.11 (0.91, 1.36)	0.2
	Excess fructose	Participants/incident case	20,981/469	20,982/652	20,982/698	20,982/770	20,982/785	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.96, 1.23)	1.08 (0.96, 1.22)	1.11 (0.98, 1.26)	1.11 (0.97, 1.26)	0.2
	Polyols	Participants/incident case	20,981/357	20,982/582	20,982/679	20,982/853	20,982/903	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.95, 1.25)	1.01 (0.89, 1.16)	1.09 (0.95, 1.25)	1.08 (0.93, 1.25)	0.4
	Sorbitol	Participants/incident case	20,981/350	20,982/544	20,982/719	20,982/846	20,982/915	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.90, 1.19)	1.09 (0.95, 1.25)	1.09 (0.95, 1.25)	1.09 (0.95, 1.26)	0.2
	Mannitol	Participants/incident case	20,981/396	20,982/639	20,982/710	20,982/796	20,982/833	
		HR (95% CI)	1	1.12 (0.98, 1.27)	1.10 (0.97, 1.25)	1.11 (0.97, 1.26)	1.16 (1.01, 1.32)	0.09
Breast cancer	FODMAPs	Participants/incident case	16,519/130	16,519/215	16,519/217	16,519/231	16,519/189	
		HR (95% CI)	1	1.33 (1.06, 1.66)	1.29 (1.02, 1.63)	1.36 (1.05, 1.76)	1.10 (0.79, 1.53)	0.4
	Oligosaccharides	Participants/incident case	16,519/169	16,519/183	16,519/194	16,519/219	16,519/217	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.78, 1.20)	0.99 (0.79, 1.23)	1.10 (0.87, 1.37)	1.01 (0.79, 1.29)	0.6
	Fructans	Participants/incident case	16,519/177	16,519/180	16,519/192	16,519/217	16,519/216	
		HR (95% CI)	1	0.92 (0.74, 1.14)	1.00 (0.81, 1.24)	1.12 (0.90, 1.40)	1.02 (0.81, 1.29)	0.4
	GOS	Participants/incident case	16,519/125	16,519/169	16,519/242	16,519/251	16,519/195	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.76, 1.21)	1.19 (0.95, 1.50)	1.11 (0.88, 1.40)	0.93 (0.71, 1.21)	1
	Lactose	Participants/incident case	16,519/151	16,519/207	16,519/241	16,519/214	16,519/169	
		HR (95% CI)	1	1.21 (0.97, 1.50)	1.38 (1.09, 1.73)	1.28 (0.98, 1.68)	1.14 (0.78, 1.66)	0.1
	Excess fructose	Participants/incident case	16,519/132	16,519/199	16,519/218	16,519/229	16,519/204	
		HR (95% CI)	1	1.13 (0.90, 1.42)	1.16 (0.93, 1.46)	1.13 (0.90, 1.42)	1.00 (0.78, 1.29)	0.8
	Polyols	Participants/incident case	16,519/108	16,519/185	16,519/194	16,519/234	16,519/261	
		HR (95% CI)	1	1.15 (0.91, 1.47)	0.99 (0.77, 1.27)	1.04 (0.81, 1.34)	1.11 (0.85, 1.45)	0.8
	Sorbitol	Participants/incident case	16,519/117	16,519/164	16,519/210	16,519/218	16,519/273	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.75, 1.22)	0.98 (0.77, 1.25)	0.88 (0.69, 1.12)	1.03 (0.80, 1.32)	0.9
	Mannitol	Participants/incident case	16,519/110	16,519/206	16,519/213	16,519/230	16,519/223	
		HR (95% CI)	1	1.36 (1.07, 1.73)	1.27 (1.00, 1.61)	1.25 (0.98, 1.60)	1.24 (0.97, 1.59)	0.5
Prostate cancer	FODMAPs	Participants/incident case	4462/53	4463/75	4463/90	4463/90	4463/97	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.75, 1.56)	1.18 (0.82, 1.71)	1.13 (0.76, 1.69)	1.10 (0.67, 1.82)	0.7
	Oligosaccharides	Participants/incident case	4462/62	4463/81	4463/79	4463/76	4463/107	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.73, 1.44)	1.01 (0.71, 1.43)	0.91 (0.63, 1.32)	1.13 (0.77, 1.66)	0.8
	Fructans	Participants/incident case	4462/70	4463/80	4463/79	4463/71	4463/105	
		HR (95% CI)	1	0.98 (0.70, 1.36)	1.02 (0.73, 1.44)	0.92 (0.64, 1.32)	1.09 (0.76, 1.56)	0.7

(*Continued*)

TABLE 2 (*Continued*)

Cancer sites	Exposures		Sex-specific quintiles[2]					
			1	2	3	4	5	*P*-trend
	GOS	Participants/incident case	4462/46	4463/68	4463/105	4463/100	4463/86	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.66, 1.41)	1.07 (0.75, 1.53)	0.91 (0.63, 1.33)	0.79 (0.51, 1.21)	0.3
	Lactose	Participants/incident case	4462/70	4463/88	4463/93	4463/75	4463/79	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.79, 1.51)	1.12 (0.79, 1.58)	0.93 (0.61, 1.41)	0.93 (0.52, 1.68)	0.8
	Excess fructose	Participants/incident case	4462/44	4463/60	4463/93	4463/101	4463/107	
		HR (95% CI)	1	0.98 (0.66, 1.46)	1.30 (0.90, 1.89)	1.30 (0.89, 1.90)	1.24 (0.83, 1.86)	0.1
	Polyols	Participants/incident case	4462/24	4463/64	4463/76	4463/130	4463/111	
		HR (95% CI)	1	1.31 (0.81, 2.10)	1.03 (0.64, 1.65)	1.30 (0.82, 2.07)	1.03 (0.63, 1.70)	0.8
	Sorbitol	Participants/incident case	4462/21	4463/72	4463/76	4463/127	4463/109	
		HR (95% CI)	1	1.50 (0.92, 2.46)	1.04 (0.63, 1.72)	1.31 (0.80, 2.14)	1.00 (0.60, 1.67)	0.3
	Mannitol	Participants/incident case	4462/33	4463/63	4463/96	4463/104	4463/109	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.63, 1.48)	1.22 (0.81, 1.83)	1.12 (0.74, 1.69)	1.13 (0.74, 1.72)	0.5
Colorectal cancer	FODMAPs	Participants/incident case	20,981/51	20,982/48	20,982/52	20,982/67	20,982/54	
		HR (95% CI)	1	0.85 (0.57, 1.28)	0.95 (0.62, 1.45)	1.29 (0.82, 2.03)	1.20 (0.66, 2.16)	0.2
	Oligosaccharides	Participants/incident case	20,981/45	20,982/54	20,982/52	20,982/49	20,982/72	
		HR (95% CI)	1	1.21 (0.81, 1.82)	1.26 (0.83, 1.93)	1.28 (0.82, 2.01)	1.78 (1.13, 2.79)	0.02
	Fructans	Participants/incident case	20,981/57	20,982/51	20,982/41	20,982/51	20,982/72	
		HR (95% CI)	1	0.93 (0.63, 1.37)	0.86 (0.56, 1.31)	1.15 (0.76, 1.75)	1.44 (0.95, 2.16)	0.04
	GOS	Participants/incident case	20,981/28	20,982/54	20,982/62	20,982/69	20,982/59	
		HR (95% CI)	1	1.40 (0.88, 2.22)	1.37 (0.87, 2.17)	1.39 (0.87, 2.23)	1.32 (0.78, 2.24)	0.4
	Lactose	Participants/incident case	20,981/49	20,982/62	20,982/61	20,982/59	20,982/41	
		HR (95% CI)	1	1.21 (0.82, 1.79)	1.22 (0.80, 1.87)	1.28 (0.78, 2.12)	1.05 (0.50, 2.18)	0.5
	Excess fructose	Participants/incident case	20,981/42	20,982/59	20,982/53	20,982/59	20,982/59	
		HR (95% CI)	1	1.14 (0.76, 1.71)	0.96 (0.63, 1.47)	1.00 (0.65, 1.53)	0.98 (0.62, 1.56)	0.7
	Polyols	Participants/incident case	20,981/22	20,982/45	20,982/54	20,982/78	20,982/73	
		HR (95% CI)	1	1.35 (0.80, 2.26)	1.28 (0.76, 2.14)	1.59 (0.95, 2.66)	1.47 (0.85, 2.53)	0.2
	Sorbitol	Participants/incident case	20,981/23	20,982/40	20,982/56	20,982/81	20,982/72	
		HR (95% CI)	1	1.13 (0.67, 1.90)	1.27 (0.76, 2.11)	1.58 (0.95, 2.63)	1.35 (0.79, 2.30)	0.1
	Mannitol	Participants/incident case	20,981/26	20,982/51	20,982/59	20,982/68	20,982/68	
		HR (95% CI)	1	1.34 (0.83, 2.17)	1.36 (0.84, 2.19)	1.39 (0.86, 2.26)	1.41 (0.86, 2.30)	0.3

[1]Median follow-up times for overall/colorectal, breast, and prostate cancers were, respectively, 7.7, 7.6, and 8.0 y. Person years were, respectively, 718,721, 560,924, and 157,797. Multivariable Cox proportional hazard model was adjusted for
(= main model) age (time scale), sex (except for breast and prostate), BMI (continuous, kg/m^2), height (continuous, cm), physical activity (categorical International Physical Activity Questionnaire variable: high, moderate, low), smoking status (categorical: never, former, current smokers), educational level (categorical: less than high school degree, <2 y after high school degree, ≥2 y after high school degree), number of 24-h dietary records (continuous), family history of cancer (categorical: yes, no), prevalent dyslipidemia (categorical: yes, no), prevalent hypertension (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/d), alcohol (continuous, g/d), sodium (continuous, g/d), saturated fatty acids (continuous, g/d), fiber (continuous, g/d), fruit and vegetables (continuous, g/d), whole grains (continuous, g/d), meat (continuous, g/d), sea products (continuous, g/d), and dairy products (continuous, g/d) intakes. Besides, all models were mutually adjusted for FODMAP intake from the total of all FODMAPs other than the one studied (continuous, g/d). Breast cancer analyses were also adjusted for age at menarche (categorical: <12 y, ≥12 y), age at first child (categorical: no child, before 30 y, ≥30 y), number of biological children (continuous), baseline menopausal status (categorical: menopausal, nonmenopausal), 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). FODMAPs, fermentable oligosaccharide, disaccharide, monosaccharide, and polyol; GOS, galactooligosaccharide.
[2]Sex-specific cutoffs for quintiles of FODMAPs were 11.25, 15.06, 19.12, and 24.72 g/d in women and 12.15, 16.47, 21.00, and 27.44 g/d in men. Sex-specific cutoffs for quintiles of oligosaccharides were 1.47, 1.90, 2.33, and 3.00 g/d in women and 1.89, 2.43, 2.97, and 3.77 g/d in men. Sex-specific cutoffs for quintiles of fructans were 1.23, 1.61, 1.98, and 2.57 g/d in women and 1.57, 2.04, 2.50, and 3.18 g/d in men. Sex-specific cutoffs for quintiles of GOS were 0.14, 0.22, 0.31, and 0.46 g/d in women and 0.20, 0.31, 0.42, and 0.62 g/d in men. Sex-specific cutoffs for quintiles of lactose were 4.39, 7.34, 10.66, and 15.70 g/d in women and 4.01, 7.10, 10.63, and 16.32 g/d in men. Sex-specific cutoffs for quintiles of excess fructose were 1.57, 2.63, 3.91, and 5.99 g/d in women and 1.75, 3.01, 4.64, and 7.25 g/d in men. Sex-specific cutoffs for quintiles of polyols were 0.44, 0.92, 1.51, and 2.47 g/d in women and 0.54, 1.12, 1.80, and 2.89 g/d in men. Sex-specific cutoffs for quintiles of sorbitol were 0.19, 0.46, 0.86, and 1.66 g/d in women and 0.23, 0.55, 1.00, and 1.90 g/d in men. Sex-specific cutoffs for quintiles of mannitol were 0.09, 0.25, 0.46, and 0.85 g/d in women and 0.14, 0.35, 0.59, and 1.01 g/d in men.

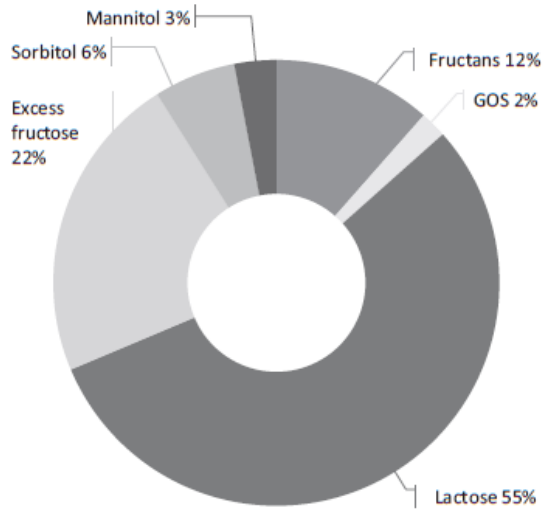


FIGURE 1 Relative contribution of each type of fermentable oligosaccharide, disaccharide, monosaccharide, and polyol (FODMAP) to total FODMAP intake (%), NutriNet-Santé, France, 2009–2020 ($n = 104{,}909$).

(fructans in particular) seemed to be the FODMAP type driving the association, especially regarding colorectal cancer.

To our knowledge, this study was the first to investigate the prospective association between FODMAP intake and cancer risk. However, several previous studies have investigated the association of cancer risk with various exposures in the FODMAP domain: *1*) intakes of sugar and sweet food and beverages (which are contributors of dietary FODMAPs), *2*) inflammation (e.g., inflammatory biomarkers or dietary inflammatory scores), and *3*) intestinal disorders.

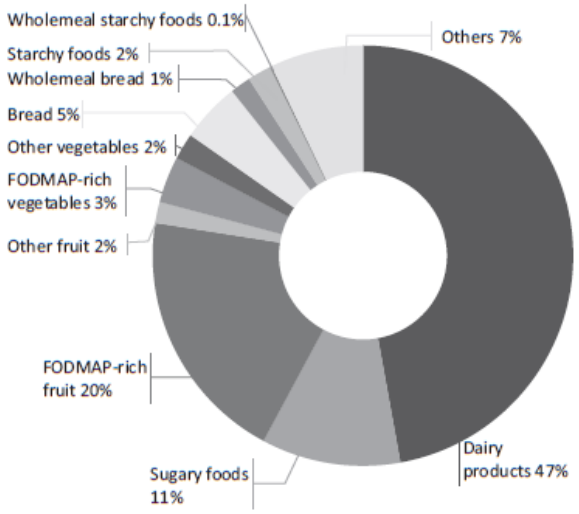


FIGURE 2 Relative contribution of each food group to total fermentable oligosaccharide, disaccharide, monosaccharide, and polyol (FODMAP) intake (%), NutriNet-Santé, France, 2009–2020 ($n = 104{,}909$).

As reviewed by Makarem et al. (2) in 2018, total sugar intake was associated with higher risk of endometrial cancer (53) and hepatocellular carcinoma (54) in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. Sweet food intakes were also associated with increased endometrial cancer in a Swedish cohort (55). Higher risks of endometrial (56), breast (57), pancreatic (58, 59), biliary tract (58–60), extrahepatic (61), gallbladder (61), and prostate (62) cancers and multiple myeloma (63) were observed with increasing intake of sugary drinks in several population-based cohorts. In addition, we observed associations of sugary drinks and total and added sugars with overall and breast cancer risks in the NutriNet-Santé study (64, 65). However, none of these studies provided specific results for the role of FODMAPs in these associations. Of note, results from the present study could not have been entirely driven by sugar intake as models were adjusted for this parameter.

A proinflammatory role of FODMAPs has been postulated (5). Chronic systemic inflammation was recently reviewed and meta-analyzed, showing significant positive associations for breast, colorectal, lung, prostate, and overall cancers (1). In particular, several studies showed associations between systemic inflammatory biomarkers (e.g., C-reactive protein, IL-6, TNF-α) and cancer risk (22, 66–68), and a higher DII score was positively associated with various types of cancer (3).

The role of FODMAPs has mainly been suggested in gastrointestinal disorders, which in turn have been posited to influence risk of some digestive cancers (18–21, 69). A meta-analysis conducted in 2005 found an increased risk of colorectal cancer among patients with Crohn disease (19). Results of more recent studies are incongruous; for instance, a decreased risk of colorectal cancer was found after IBS diagnosis in a Danish cohort study in 2011 (18), whereas IBS was not associated with increased risk of colorectal cancer (21) in a cohort study based on the Taiwan National Health Insurance Research Database (NHIRD) conducted in 2014. However, a prospective cohort study from Taiwan found higher risk of colorectal adenoma and colon neoplasia among participants with IBS but not among non-IBS participants (20), and a retrospective cohort study from Taiwan-NHIRD revealed an increased risk of overall cancer, more specifically abdominal cancer, among participants diagnosed with IBS within their first year of follow-up compared with the general population (69). Overall, Nebbia et al. (11) suggested that individuals with IBD are at increased colorectal cancer risk. Even in the absence of diagnosed IBS or IBD, FODMAPs may modulate the quality/quantity of gut microbiota (24, 25, 70), which plays a role in inflammation (70, 71) and in colorectal (72) and overall (73) cancer development. However, even though gastrointestinal disorders may contribute to the development of digestive cancers, other factors could be involved in the associations we observed.

Our results suggest an increased cancer risk associated with fructan intake. Although no other study to our knowledge has investigated this association, evidence from the literature reveals both potentially deleterious and beneficial effects of this soluble fiber. Indeed, Singh et al. (74) suggested that it could play a role in the development of hepatocellular carcinoma in a mice model. On the other hand, a trial conducted in healthy individuals suggested positive outcomes on gut health from higher intakes of fructans coming from fructan-rich vegetables (75). However, vegetable intakes accounted for only 12% of fructan intakes in our study.

The results observed in the present epidemiologic study are supported by a mechanistic plausibility. Chronic low-grade

inflammation (2) is a suggested risk factor for cancer risk as it could lead to altered gene expression, elevated insulin-like growth factor, and stimulation of transcription factors (1), thus promoting cell proliferation and differentiation. Effects and mechanisms of FODMAPs are not uniform. Some studies have suggested health benefits from FODMAPs exhibiting prebiotic properties (5, 26). On the contrary, other mechanisms are in favor of potentially detrimental health effects, which would be consistent with our results. Although the biological plausibility is stronger for colorectal cancer, with a potential local action, mechanistic evidence suggests a possible wider action of FODMAPs on more distant cancers. Indeed, dietary FODMAPs ferment rapidly and can promote imbalanced bacterial composition (9). The latter can lead to altered gut microbiota, which may be involved in the development of colorectal cancer (72) but also of cancers of other locations (73, 76, 77), notably through systemic inflammatory mechanisms. It is now well established that gut microbiota plays a role in chronic inflammation (24, 70, 71). This has been recently illustrated by a randomized controlled trial conducted among patients with IBD symptoms (78): the authors concluded that consuming a low-FODMAP diet might decrease intestinal and systemic inflammation through modification of the gut microbiota composition. Low-FODMAP diets could also modify the microbiota of healthy individuals (25). A recent systematic review of epidemiologic studies suggested the implication of the microbiome in the development of colorectal and oral cancers (77). Dietary FODMAPs could also increase intestinal permeability (9) and thus systemic inflammation, suggesting the potential role of these substances outside the digestive sphere as well.

Principal strengths of this study are its original hypothesis about longitudinal associations between FODMAP intake and cancer risk, the availability of detailed dietary data enabling the identification of different types of FODMAPs, and the large prospective cohort design, with 104,909 participants included in the present analyses. In addition, FODMAPs are widely consumed in the population (very low proportion of nonexposed individuals). Thus, it was possible here to use quintiles (rather than quartiles or tertiles), which provided a higher degree of detail to investigate dose-response relations. However, several limitations should be acknowledged. First, residual confounding cannot be excluded, even though adjusting for a large range of potential cofounders enabled us to limit any confounding bias. Second, the NutriNet-Santé cohort is based on volunteer participants. This population tends to be more health-conscious and have healthier dietary and lifestyle behaviors (79) than does the general population. Therefore, caution is needed in the extrapolation of these findings. Nonetheless, total FODMAP intakes in our sample were comparable to those previously reported in Sweden (80) and Spain (81). Next, use of average recipes may be somewhat problematic if people are actively avoiding certain foods that may modify their recipes. However, the NutriNet-Santé food composition table contains >3500 items and provides detailed recipes, which are different according to specific diets (e.g., the recipe for the item "vegan tiramisu" contains 4.9 g/100 g of FODMAPs, mainly from excess fructose, whereas "usual tiramisu" contains 0.2 g/100 g of FODMAPs). Last, although the study involved several tests, all analyses that met the cutoff of $P < 0.05$ for significance were direct associations, all in the same direction. So, even if some of those are spurious and due to chance, the findings are very consistent in terms of association with risk.

In conclusion, this large-scale epidemiologic study suggested an association between dietary FODMAPs and cancer risk in the prospective NutriNet-Santé cohort. It is likely that modifications in gut microbiota, subsequent to rapid fermentation of FODMAPs, and inflammation-related mechanisms are involved in this association. These results need to be replicated in other large-scale prospective cohorts. Additional experimental studies are also needed to confirm the underlying mechanisms.

Acknowledgments

We thank all the volunteers of the NutriNet-Santé cohort and 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); and Sandrine Kamdem, MD (cancer validation expert) for their technical contribution to the NutriNet-Santé study.

The authors' contributions were as follows:—CD, EC, BS, MD-T, and MT: designed the research; CJ, ES, EK-G, CA, ND-P, VAA, GW-F, PG, SH, and MT: conducted the research; CD: performed statistical analysis and drafted the manuscript; EC, BS, MD-T, and MT: supervised statistical analysis; MT: supervised the writing and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis; CD and MT: had full access to all the data in the study; and all authors: contributed to the data interpretation, revised each draft for important intellectual content, and read and approved the final manuscript.

References

1. Michels N, van Aart C, Morisse J, Mullee A, Huybrechts I. Chronic inflammation towards cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Crit Rev Oncol Hematol 2020;157:103177.
2. Makarem N, Bandera EV, Nicholson JM, Parekh N. Consumption of sugars, sugary foods, and sugary beverages in relation to cancer risk: a systematic review of longitudinal studies. Annu Rev Nutr 2018;38(1):17–39.
3. Zahedi H, Djalalinia S, Asayesh H, Mansourian M, Esmaeili Abdar Z, Mahdavi Gorabi A, Ansari H, Noroozi M, Qorbani M. A higher dietary inflammatory index score is associated with a higher risk of incidence and mortality of cancer: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Int J Prev Med 2020;11:15.
4. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. Public Health Nutr 2014;17(8):1689–96.
5. Gibson PR, Halmos EP, Muir JG. Review article: FODMAPS, prebiotics and gut health-the FODMAP hypothesis revisited. Aliment Pharmacol Ther 2020;52(2):233–46.
6. Barrett JS, Gearry RB, Muir JG, Irving PM, Rose R, Rosella O, Haines ML, Shepherd SJ, Gibson PR. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:874–82.
7. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, Marciani L, Gowland P, Spiller RC. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. Am J Gastroenterol 2014;109(1):110–9.
8. Weber AT, Shah ND, Sauk J, Limketkai BN. Popular diet trends for inflammatory bowel diseases: claims and evidence. Curr Treat Options Gastroenterol 2019;17(4):564–76.
9. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought—Western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:1399–409.
10. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G, Cappello F, Morreale GC, Amvrosiadis G, Rossi F, Monte AIL, Rizzo AG, Raimondo D.

Inflammation in irritable bowel syndrome: myth or new treatment target? World J Gastroenterol 2016;22(7):2242–55.
11. Nebbia M, Yassin NA, Spinelli A. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Clin Colon Rectal Surg 2020;33:305–17.
12. Brandsma E, Kloosterhuis NJ, Koster M, Dekker Daphne C, Gijbels Marion JJ, van der Velden S, Ríos-Morales M, van Faassen Martijn JR, Loreti Marco G, de Bruin A, et al. A proinflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis. Circ Res 2019;124(1):94–100.
13. de Jong PR, González-Navajas JM, Jansen NJG. The digestive tract as the origin of systemic inflammation. Critical Care 2016;20(1):279.
14. Parker K, Salas M, Nwosu VC. High fructose corn syrup: production, uses and public health concerns. BMBR 2010;5:71–8.
15. Liljebo T, Störsrud S, Andreasson A. Presence of fermentable oligo-, di-, monosaccharides, and polyols (FODMAPs) in commonly eaten foods: extension of a database to indicate dietary FODMAP content and calculation of intake in the general population from food diary data. BMC Nutr 2020;6:47.
16. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, Louis P, Fava F, Franciosi E, Scholz M, Tuohy KM, Lindsay JO, Irving PM, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2017;153(4):936–47.
17. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The low FODMAP diet: many question marks for a catchy acronym. Nutrients 2017;9(3):292.
18. Nørgaard M, Farkas DK, Pedersen L, Erichsen R, de la Cour ZD, Gregersen H, Sørensen HT. Irritable bowel syndrome and risk of colorectal cancer: a Danish nationwide cohort study. Br J Cancer 2011;104(7):1202–6.
19. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TIA. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. Am J Gastroenterol 2005;100(12):2724–9.
20. Chang H-C, Yen AM-F, Fann JC-Y, Chiu SY-H, Liao C-S, Chen H-H, Yang K-C, Chen L-S, Lin Y-M. Irritable bowel syndrome and the incidence of colorectal neoplasia: a prospective cohort study with community-based screened population in Taiwan. Br J Cancer 2015;112(1):171–6.
21. Hsiao C-W, Huang W-Y, Ke T-W, Muo C-H, Chen WT-L, Sung F-C, Kao C-H. Association between irritable bowel syndrome and colorectal cancer: a nationwide population-based study. Eur J Intern Med 2014;25(1):82–6.
22. Kehm RD, McDonald JA, Fenton SE, Kavanaugh-Lynch M, Leung KA, McKenzie KE, Mandelblatt JS, Terry MB. Inflammatory biomarkers and breast cancer risk: a systematic review of the evidence and future potential for intervention research. Int J Environ Res Public Health 2020;17(15):5445.
23. Chen J, Yue Y, Wang L, Deng Z, Yuan Y, Zhao M, Yuan Z, Tan C, Cao Y. Altered gut microbiota correlated with systemic inflammation in children with Kawasaki disease. Sci Rep 2020;10(1):14525.
24. Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. BMJ 2018;360:j5145.
25. Sloan TJ, Jalanka J, Major GAD, Krishnasamy S, Pritchard S, Abdelrazig S, Korpela K, Singh G, Mulvenna C, Hoad CL, et al. A low FODMAP diet is associated with changes in the microbiota and reduction in breath hydrogen but not colonic volume in healthy subjects. PLoS One 2018;13(7):e0201420.
26. Vandeputte D, Joossens M. Effects of low and high FODMAP diets on human gastrointestinal microbiota composition in adults with intestinal diseases: a systematic review. Microorganisms 2020;8(11):1638.
27. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, Touvier M, Galan P. 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(1):242.
28. Lassale C, Peneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the NutriNet-Sante study. J Med Internet Res 2013;15(8):e152.
29. Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. Eur J Epidemiol 2010;25(5):287–96.
30. Craig CL, Marshall AL, SjÖstrÖm M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc 2003;35(8):1381–95.
31. Vergnaud AC, Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Sante study. Int J Public Health 2011;56(4):407–17.
32. Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. 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.
33. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, Faure P, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. Validation of a web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. Br J Nutr 2015;113(6):953–62.
34. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, Faure P, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. 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(3):427–38.e5.
35. le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, Monteiro P, Valeix P, Rolland M, Potier De Courcy G, Christides JP, Cherouvrier F, Galan P, et al. Validation du Manuel-photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SUVIMAX. Cah Nutr Diet 1996;31:158–64.
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. Int J Obes 2000;24(9):1119–30.
37. Schneider E, Sabate J-M, Bouchoucha M, Debras C, Touvier M, Hercberg S, Benamouzig R, Buscail C, Julia C. FODMAPs consumption in 109,362 adults from the French population-based NutriNet-Santé cohort. J Nutr 2021;151(10):3180–6.
38. Anses. Ciqual—table de composition nutritionnelle des aliments. [Internet] [cited 2020 Nov 30]. Available from: https://ciqual.anses.fr/.
39. US Department of Agriculture—Agricultural Research Service. Food composition databases show foods list. [Internet][cited 2021 Feb 8]. Available from: https://fdc.nal.usda.gov/.
40. Food Standards Australia & New Zealand. Australian Food Composition Database—NUTTAB. [Internet][cited 2020 Nov 30]. Available from: https://www.foodstandards.gov.au/science/monitoringnutrients/afcd/Pages/default.aspx.
41. Finnish Institute for Health and Welfare. Finnish Food Composition Database—Fineli. [Internet][cited 2020 Nov 30]. Available from: https://fineli.fi/fineli/fi/index.
42. Health Canada HP and FB. Canadian nutrient file search engine online. [Internet] 2012[cited 2021 Feb 8]. Available from: https://food-nutrition.canada.ca/cnf-fce/index-eng.jsp.
43. Tuck C, Ly E, Bogatyrev A, Costetsou I, Gibson P, Barrett J, Muir J. Fermentable short chain carbohydrate (FODMAP) content of common plant-based foods and processed foods suitable for vegetarian- and vegan-based eating patterns. J Hum Nutr Diet 2018;31(3):422–35.
44. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Quantification of fructans, galacto-oligosacharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. J Hum Nutr Diet 2011;24(2):154–76.
45. Muir JG, Rose R, Rosella O, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, Gibson PR. Measurement of short-chain carbohydrates in common Australian vegetables and fruits by high-performance liquid chromatography (HPLC). J Agric Food Chem 2009;57(2):554–65.
46. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. J Am Diet Assoc 2006;106(10):1631–9.
47. WHO. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems. Geneva (Switzerland): WHO; 2011.
48. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. Rev Epidemiol Sante Publique 2010;58(4):286–90.
49. Inserm. CépiDc. Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès. [Internet]. Inserm—CépiDc; 2016; [cited 2021 Sep 10]. Available from: https://www.cepidc.inserm.fr/.
50. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. Stat Med 2010;29:1037–57.

51. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, Wood AM, Carpenter JR. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. BMJ 2009;338:b2393.
52. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous update project expert report 2018. Recommendations and public health and policy implications. London: WCRF/AICR; 2018. 92.
53. Cust AE, Slimani N, Kaaks R, van Bakel M, Biessy C, Ferrari P, Laville M, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, et al. Dietary carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and endometrial cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort. Am J Epidemiol 2007;166(8):912–23.
54. Fedirko V, Lukanova A, Bamia C, Trichopolou A, Trepo E, Nöthlings U, Schlesinger S, Aleksandrova K, Boffetta P, Tjønneland A, 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(2):543–53.
55. 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(9):1831–7.
56. Inoue-Choi M, Robien K, Mariani A, Cerhan JR, Anderson KE. Sugar-sweetened beverage intake and the risk of type I and type II endometrial cancer among postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22(12):2384–94.
57. Nomura SJO, Dash C, Rosenberg L, Yu J, Palmer JR, Adams-Campbell LL. Adherence to diet, physical activity and body weight recommendations and breast cancer incidence in the Black Women's Health Study. Int J Cancer 2016;139(12):2738–52.
58. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. Am J Clin Nutr 2006;84(5):1171–6.
59. Mueller NT, Odegaard A, Anderson K, Yuan J-M, Gross M, Koh W-P, Pereira MA. Soft drink and juice consumption and risk of pancreatic cancer: the Singapore Chinese Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19(2):447–55.
60. Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, Overvad K, Tjønneland A, Hansen L, Boutron-Ruault M-C, et al. Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. Eur J Nutr 2016;55(1):7–20.
61. 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(10):djw125.
62. Drake I, Sonestedt E, Gullberg B, Ahlgren G, Bjartell A, Wallström P, Wirfält E. Dietary intakes of carbohydrates in relation to prostate cancer risk: a prospective study in the Malmö Diet and Cancer Cohort. Am J Clin Nutr 2012;96(6):1409–18.
63. 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. Am J Clin Nutr 2012;96(6):1419–28.
64. Chazelas E, Srour B, Desmetz E, Kesse-Guyot E, Julia C, Deschamps V, Druesne-Pecollo N, Galan P, Hercberg S, Latino-Martel P, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. BMJ 2019;366:l2408.
65. Debras C, Chazelas E, Srour B, Kesse-Guyot E, Julia C, Zelek L, Agaësse C, Druesne-Pecollo N, Galan P, Hercberg S, et al. Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. Am J Clin Nutr 2020;112(5):1267–79.
66. 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(3):492–8.
67. Trichopoulos D, Psaltopoulou T, Orfanos P, Trichopoulou A, Boffetta P. Plasma C-reactive protein and risk of cancer: a prospective study from Greece. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:381–4.
68. Il'yasova D, Colbert LH, Harris TB, Newman AB, Bauer DC, Satterfield S, Kritchevsky SB. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:2413–8.
69. Hu L-Y, Ku F-C, Lu T, Shen C-C, Hu Y-W, Yeh C-M, Tzeng C-H, Chen T-J, Chen P-M, Liu C-J. Risk of cancer in patients with irritable bowel syndrome: a nationwide population-based study. Ann Epidemiol 2015;25(12):924–8.
70. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. Nat Rev Immunol 2020;20(1):40–54.
71. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: an overview. Int J Environ Res Public Health 2020;17(20):7618.
72. Zou S, Fang L, Lee M-H. Dysbiosis of gut microbiota in promoting the development of colorectal cancer. Gastroenterol Rep 2018;6(1):1–12.
73. Vivarelli S, Salemi R, Candido S, Falzone L, Santagati M, Stefani S, Torino F, Banna GL, Tonini G, Libra M. Gut microbiota and cancer: from pathogenesis to therapy. Cancers (Basel) 2019;11(1):38.
74. Singh V, Yeoh BS, Chassaing B, Xiao X, Saha P, Aguilera Olvera R, Lapek JD, Zhang L, Wang W-B, Hao S, et al. Dysregulated microbial fermentation of soluble fiber induces cholestatic liver cancer. Cell 2018;175(3):679–694.e22.
75. Hiel S, Bindels LB, Pachikian BD, Kalala G, Broers V, Zamariola G, Chang BPI, Kambashi B, Rodriguez J, Cani PD, et al. Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans. Am J Clin Nutr 2019;109(6):1683–95.
76. Xavier JB, Young VB, Skufca J, Ginty F, Testerman T, Pearson AT, Macklin P, Mitchell A, Shmulevich I, Xie L, et al. The cancer microbiome: distinguishing direct and indirect effects requires a systemic view. Trends Cancer 2020;6(3):192–204.
77. Huybrechts I, Zouiouich S, Loobuyck A, Vandenbulcke Z, Vogtmann E, Pisanu S, Iguacel I, Scalbert A, Indave I, Smelov V, et al. The human microbiome in relation to cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2020;29(10):1856–68.
78. Milajerdi A, Sadeghi O, Siadat SD, Keshavarz SA, Sima A, Vahedi H, Adibi P, Esmaillzadeh A. A randomized controlled trial investigating the effect of a diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols on the intestinal microbiome and inflammation in patients with ulcerative colitis: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2020;21(1):201.
79. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Sante e-cohort with French census data: the issue of volunteer bias revisited. J Epidemiol Community Health 2015;69:893–8.
80. Nybacka S, Störsrud S, Lindqvist HM, Törnblom H, Simrén M, Winkvist A. Habitual FODMAP intake in relation to symptom severity and pattern in patients with irritable bowel syndrome. Nutrients 2021;13(1):27.
81. Miranda J, Vázquez-Polo M, Pérez-Junkera G, Fernández-Gil MP, Bustamante MÁ, Navarro V, Simón E, Martínez O. FODMAP intake in Spanish population: open approach for risk assessment. Int J Environ Res Public Health 2020;17(16):5882.

Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols (FODMAPs) and cancer risk in the prospective NutriNet-Santé cohort

Charlotte Debras et al.

Online Supplementary Materials

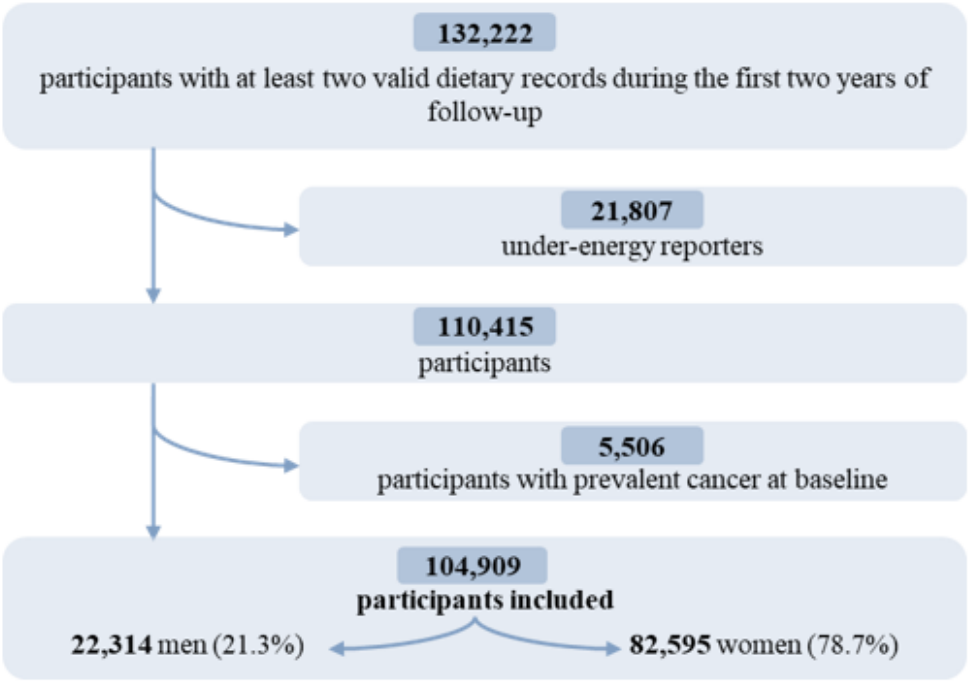
Supplementary Method

Multiple Imputation by Chained Equations

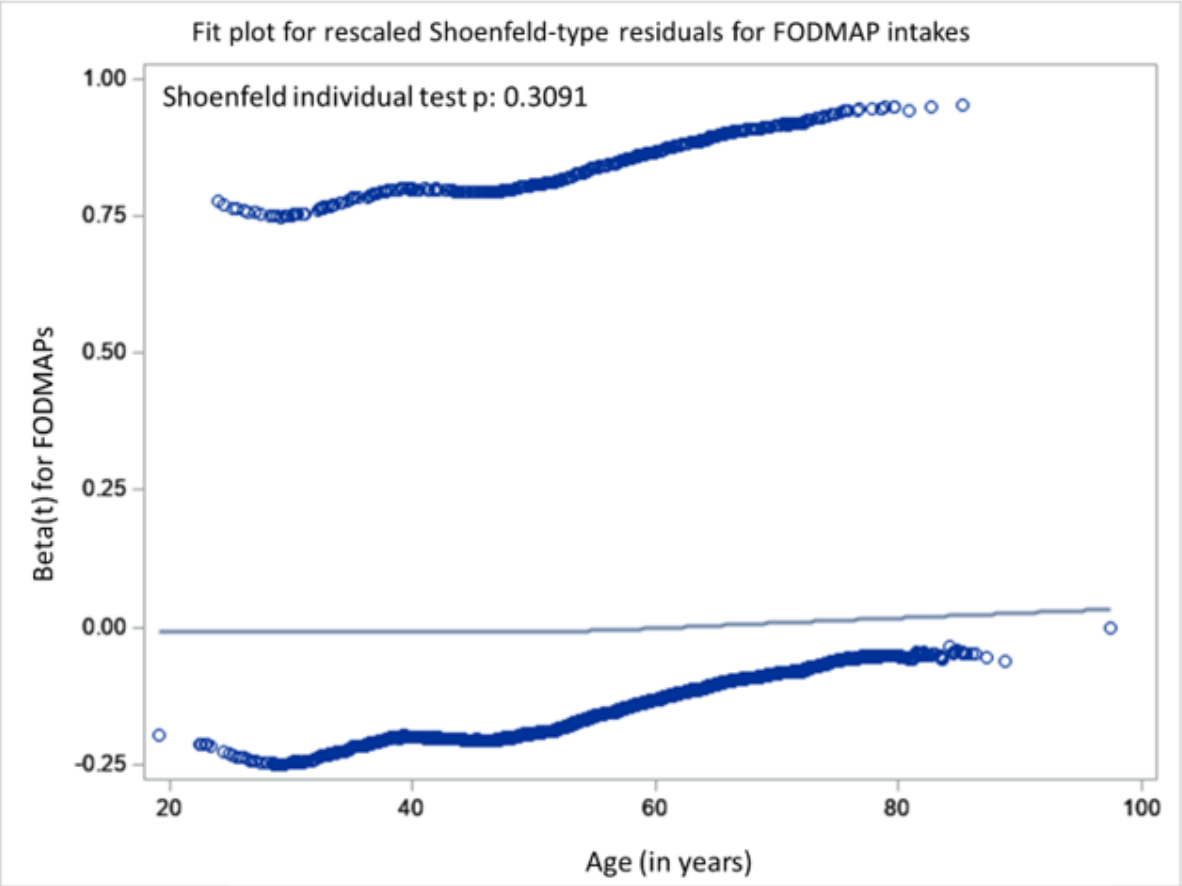
Missing values for covariates were handled using the Multiple Imputation by Chained Equations (MICE) method[1] (15 imputed datasets) for the following covariates: smoking status (0.13% of missing data), level of education (0.79%), physical activity (13.89%), occupation (0.27%), income (0.24%), prevalence of dyslipidemia (0.50%), prevalence of irritable bowel syndrome (0.51%), BMI (2.90%), age at first child, age at menarche, number of biological children, menopausal status, age at menopause and hormonal treatment for menopause.

Supplementary Figure 1: Flowchart for the selection of the study population, NutriNet-Santé cohort, 2009-2020

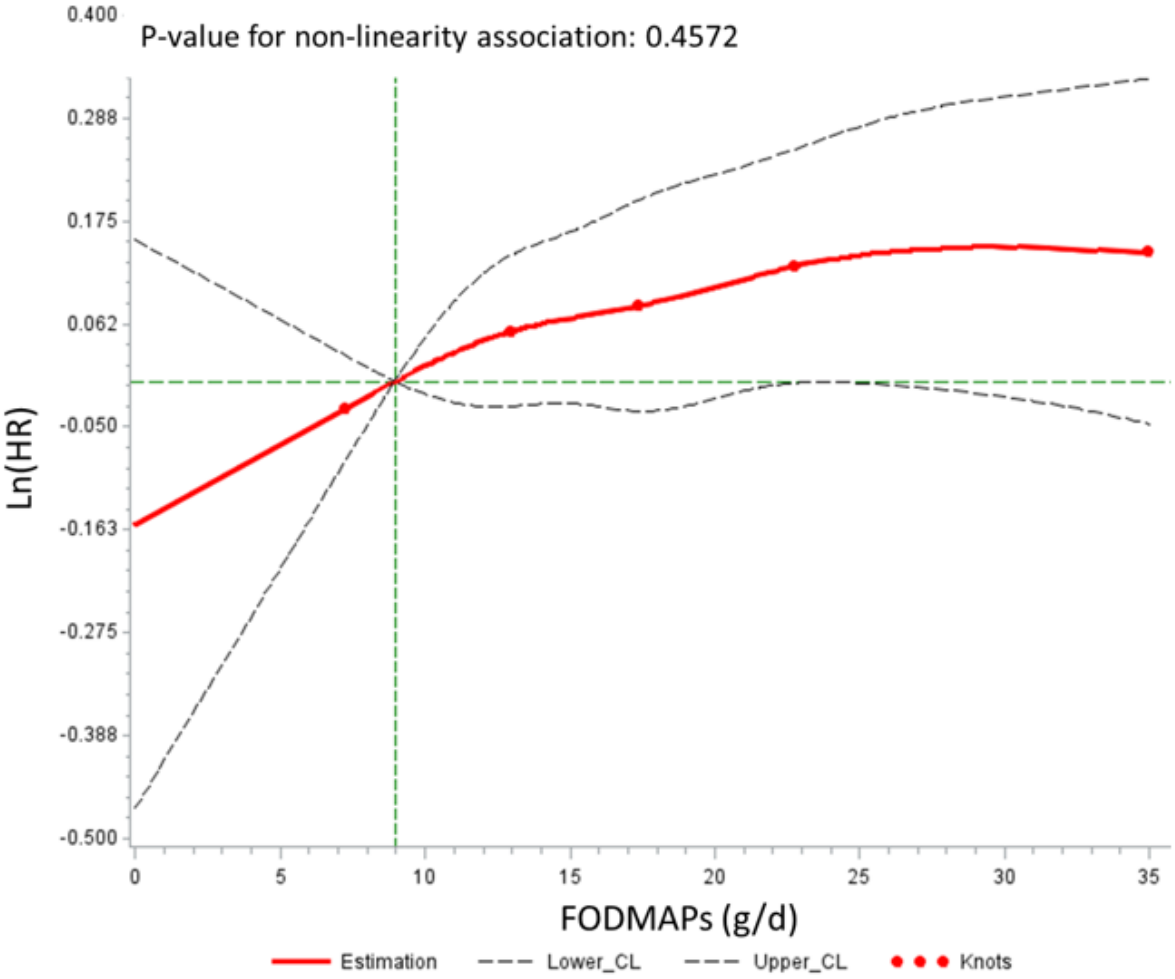
Participants included in the analyses were those with at least two valid dietary records during the first two years of follow-up and with no prevalent cancer at baseline.



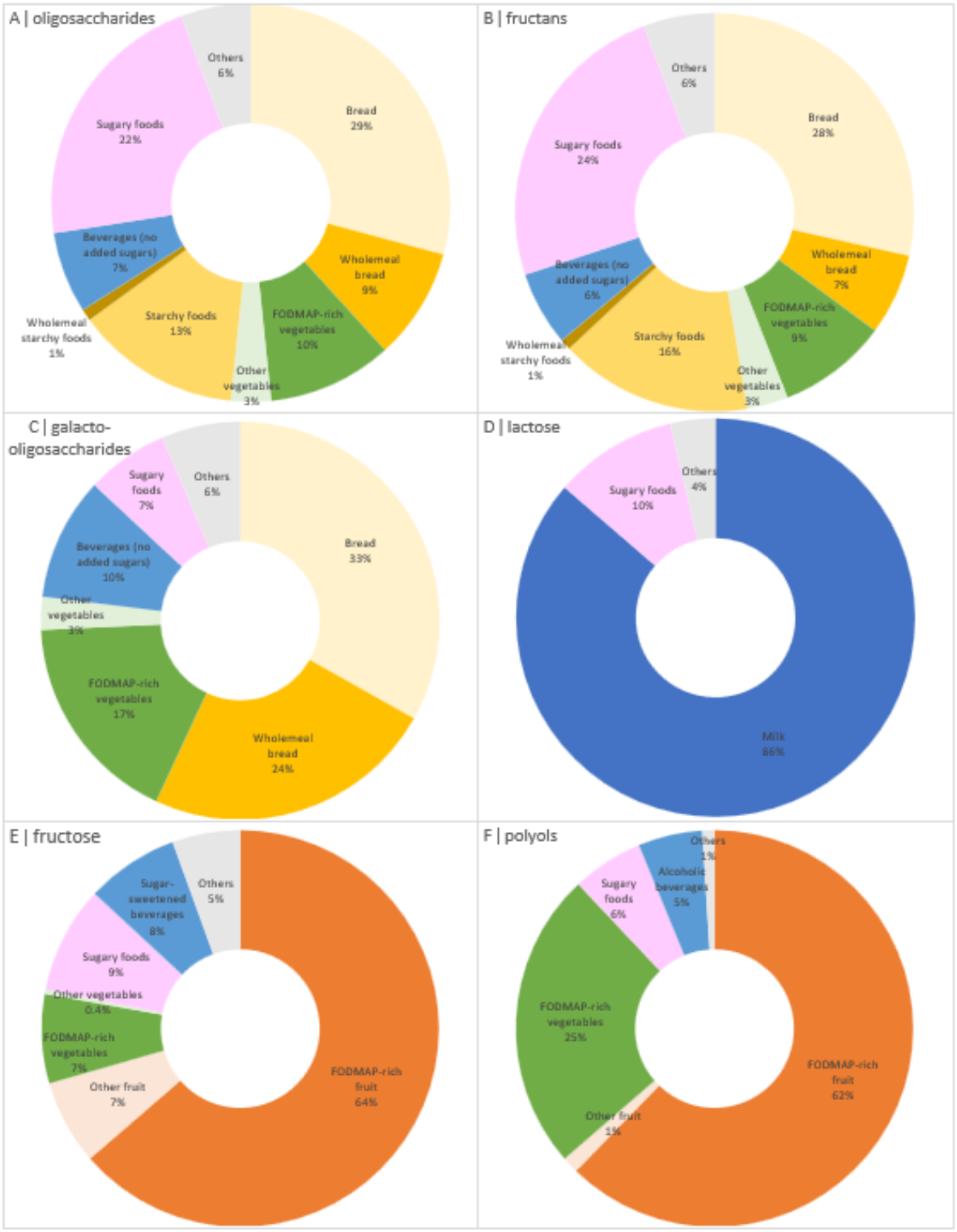
Supplementary Figure 2: Proportional hazard assumption testing using rescaled Schoenfeld-type residuals for the association between FODMAP intake and overall cancer risk

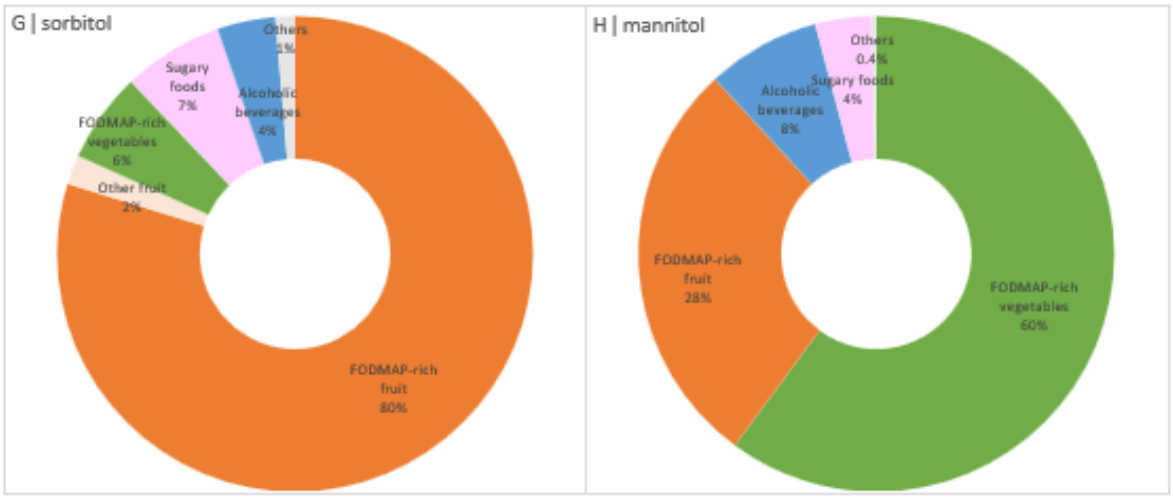


Supplementary Figure 3: Spline plot for the linearity assumption of the association between FODMAP intakes and overall cancer risk using Restricted Cubic Spline (RCS) SAS Macro®[2]



Supplementary Figure 4: Relative contribution of food groups to each type of FODMAPs (%), NutriNet-Santé, France, 2009-2020 (n=104,909)





Legends:

Dairy products	All types of milk, yogurts, milk-based deserts and cottage cheese
Sugary foods	Cakes; Cookies; Pastries; Jam, candies and other sweet foods; Chocolate-based foods; Breakfast cereals; Ice-cream deserts; Processed fruits; Other baked sugary goods
FODMAP-rich fruit	All fruit with higher FODMAP content (≥0.40/100g) (fresh and processed, i.e. cooked, dried, in juices or purees), e.g. prune, plum, pear, apple, cherry, nectarine, blackberry, raspberry, applesauce, raisins, dried apricot, cranberry juice, etc.
Other fruit	All other fruit (fresh and processed), e.g. banana, pineapple, strawberry, citrus, etc.
FODMAP-rich vegetables	All vegetables and legumes with higher FODMAP content (≥0.15g/100g), e.g. artichoke, celery, broccoli, kale, Brussels sprouts, avocado, mushrooms, kidney beans, white beans, lentils, soy, etc.
Other vegetables	All other vegetables and legumes
Bread	White breads with wheat flour
Wholemeal bread	Wholegrain flour bread
Starchy foods	Rice; pasta; pasta; semolina; flour; other grains
Wholemeal starchy foods	Brown rice; wholegrain pasta; wholegrain semolina; other wholegrain products
Beverages (no added sugars)	Unsweetened coffee, tea, herbal teas and plant-based milks
Sugar-sweetened beverages	Sugar-sweetened coffees, teas and herbal teas, sodas, and fruit-based beverages (other than 100% fruit juices)
Alcoholic beverages	All alcoholic beverages, i.e. wines, beers, spirits and cocktails.
Others	Meat, fish, sea-food, eggs, dressings, herbs, spices, and all other food groups not represented (non-/low-contributors)

Supplementary Table 1: Association between FODMAP intakes (g/d) and competing events, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2020 (n=104,909) – Results from competing risk analyses

Follow-up	N	Competing event	N	Exposure	HR Q5 vs. Q1 (95% CI)	*P*-for-trend
Overall follow-up	104,909	Deaths	465	FODMAPs	1.20 (0.78, 1.84)	0.5
				Oligosaccharides	0.93 (0.66, 1.29)	0.6
				Fructans	0.87 (0.64, 1.20)	0.2
				GOS	1.09 (0.76, 1.57)	0.9
				Lactose	1.17 (0.70, 1.93)	0.8
				Excess fructose	0.89 (0.65, 1.23)	0.7
				Polyols	0.72 (0.51, 1.00)	0.03
				Sorbitol	0.67 (0.48, 0.93)	0.006
				Mannitol	0.93 (0.68, 1.27)	0.6
		Cancer cases other than breast	2389	FODMAPs	1.25 (1.02, 1.53)	0.06
				Oligosaccharides	1.13 (0.97, 1.32)	0.05
				Fructans	1.10 (0.95, 1.27)	0.1
				GOS	1.07 (0.91, 1.27)	0.5
				Lactose	1.09 (0.86, 1.38)	0.8
				Excess fructose	1.15 (0.99, 1.35)	0.07
				Polyols	1.08 (0.91, 1.29)	0.3
				Sorbitol	1.14 (0.96, 1.36)	0.1
				Mannitol	1.13 (0.96, 1.32)	0.1
		Cancer cases other than prostate	2969	FODMAPs	1.23 (1.03, 1.48)	0.03
				Oligosaccharides	1.09 (0.95, 1.25)	0.05
				Fructans	1.07 (0.94, 1.22)	0.08
				GOS	1.06 (0.91, 1.23)	0.4
				Lactose	1.13 (0.92, 1.40)	0.2
				Excess fructose	1.09 (0.95, 1.26)	0.4
				Polyols	1.10 (0.94, 1.28)	0.3
				Sorbitol	1.12 (0.96, 1.30)	0.09
				Mannitol	1.16 (1.01, 1.33)	0.1
		Cancer cases other than colorectal	3102	FODMAPs	1.21 (1.02, 1.45)	0.07
				Oligosaccharides	1.06 (0.92, 1.21)	0.1
				Fructans	1.06 (0.93, 1.20)	0.2
				GOS	1.01 (0.87, 1.17)	0.7
				Lactose	1.12 (0.91, 1.37)	0.3
				Excess fructose	1.12 (0.97, 1.28)	0.1
				Polyols	1.06 (0.91, 1.23)	0.6
				Sorbitol	1.07 (0.92, 1.24)	0.4
				Mannitol	1.14 (0.99, 1.31)	0.2
Women's follow-up	82,595	Deaths	228	FODMAPs	1.36 (0.60, 3.09)	0.2
				Oligosaccharides	1.03 (0.55, 1.94)	1
				Fructans	1.06 (0.58, 1.92)	0.9
				GOS	1.11 (0.53, 2.31)	0.9
				Lactose	0.89 (0.33, 2.39)	0.5
				Excess fructose	1.53 (0.80, 2.89)	0.5
				Polyols	1.24 (0.61, 2.52)	0.8
				Sorbitol	0.98 (0.50, 1.91)	0.7

				Mannitol	1.30 (0.70, 2.41)	1
		Cancer cases other than breast	1327	FODMAPs	1.50 (1.01, 2.23)	0.1
				Oligosaccharides	1.15 (0.85, 1.55)	0.3
				Fructans	1.09 (0.82, 1.44)	0.4
				GOS	1.44 (1.01, 2.04)	0.09
				Lactose	0.94 (0.58, 1.54)	0.5
				Excess fructose	1.30 (0.94, 1.78)	0.08
				Polyols	1.33 (0.91, 1.93)	0.1
				Sorbitol	1.29 (0.89, 1.87)	0.1
				Mannitol	1.36 (0.99, 1.87)	0.02
Men's follow-up	22,314	Deaths	237	FODMAPs	1.13 (0.60, 2.11)	0.8
				Oligosaccharides	1.14 (0.70, 1.85)	0.8
				Fructans	1.11 (0.70, 1.75)	0.8
				GOS	1.41 (0.84, 2.38)	0.2
				Lactose	1.31 (0.63, 2.71)	0.9
				Excess fructose	0.67 (0.42, 1.08)	0.3
				Polyols	0.66 (0.41, 1.08)	0.2
				Sorbitol	0.73 (0.46, 1.18)	0.3
				Mannitol	0.77 (0.48, 1.22)	0.3
		Cancer cases other than prostate	660	FODMAPs	1.26 (0.86, 1.86)	0.3
				Oligosaccharides	1.13 (0.83, 1.53)	0.4
				Fructans	1.04 (0.78, 1.38)	0.8
				GOS	1.05 (0.76, 1.45)	0.9
				Lactose	1.22 (0.77, 1.92)	0.2
				Excess fructose	1.10 (0.82, 1.48)	0.5
				Polyols	0.96 (0.69, 1.34)	0.9
				Sorbitol	1.02 (0.74, 1.41)	0.5
				Mannitol	0.86 (0.64, 1.16)	0.6

HR: Cause-specific hazard ratios, CI: Confidence Interval.
FODMAPs: Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols, GOS: galactooligosaccharides.
Median follow-up time for all participants, women and men were, respectively, 7.7, 7.6 and 8.0 years. Person years were, respectively, 718,721; 560,924; 157,797.
Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for (=main model): age (time-scale), sex (for analyses conducted among all participants), body mass index (continuous, kg/m²), height (continuous, cm), physical activity (categorical IPAQ variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), 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 dyslipidemia (categorical: yes, no), prevalent hypertension (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/d), alcohol (continuous, g/d), sodium (continuous, g/d), saturated fatty acids (continuous, g/d), fiber (continuous, g/d), fruit and vegetables (continuous, g/d), wholegrains (continuous, g/d), meat (continuous, g/d), sea products (continuous, g/d) and dairy products (continuous, g/d) intakes.
Besides, all models were mutually adjusted for FODMAP intake from the total of all FODMAPs other than the one studied.
Analyses conducted among female participants only 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).

Supplementary Table 2: Association between FODMAP intakes (g/d) and premenopausal and postmenopausal breast cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2020 (n=82,595)[1]

Cancer site	Exposure		Quintiles[2]					*P*-trend
			1	2	3	4	5	
Premenopausal breast cancer	FODMAPs	Participants/Incident case	12,617/53	12,618/90	12,618/91	12,618/85	12,618/77	
		HR (95% CI)	1	1.37 (0.97, 1.95)	1.35 (0.93, 1.96)	1.26 (0.83, 1.91)	1.14 (0.67, 1.93)	0.7
	Oligosaccharides	Participants/Incident case	12,617/70	12,618/73	12,618/83	12,618/83	12,618/87	
		HR (95% CI)	1	0.88 (0.63, 1.24)	0.94 (0.67, 1.32)	0.90 (0.63, 1.30)	0.96 (0.65, 1.42)	1
	Fructans	Participants/Incident case	12,617/73	12,618/63	12,618/84	12,618/88	12,618/88	
		HR (95% CI)	1	0.73 (0.51, 1.03)	0.93 (0.66, 1.30)	0.98 (0.69, 1.39)	0.96 (0.66, 1.40)	0.6
	GOS	Participants/Incident case	12,617/64	12,618/69	12,618/90	12,618/105	12,618/68	
		HR (95% CI)	1	0.78 (0.55, 1.11)	0.89 (0.64, 1.25)	0.93 (0.66, 1.31)	0.65 (0.43, 0.99)	0.2
	Lactose	Participants/Incident case	12,617/54	12,618/84	12,618/98	12,618/80	12,618/80	
		HR (95% CI)	1	1.38 (0.97, 1.96)	1.63 (1.13, 2.35)	1.47 (0.95, 2.26)	1.77 (1.00, 3.15)	0.06
	Excess fructose	Participants/Incident case	12,617/60	12,618/82	12,618/104	12,618/88	12,618/62	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.73, 1.45)	1.22 (0.88, 1.71)	0.98 (0.69, 1.40)	0.73 (0.49, 1.10)	0.1
	Polyols	Participants/Incident case	12,617/54	12,618/85	12,618/74	12,618/91	12,618/92	
		HR (95% CI)	1	1.14 (0.80, 1.62)	0.82 (0.57, 1.20)	0.94 (0.65, 1.36)	0.93 (0.62, 1.38)	0.4
	Sorbitol	Participants/Incident case	12,617/59	12,618/68	12,618/87	12,618/88	12,618/94	
		HR (95% CI)	1	0.84 (0.59, 1.20)	0.90 (0.63, 1.28)	0.80 (0.55, 1.15)	0.81 (0.55, 1.18)	0.3
	Mannitol	Participants/Incident case	12,617/52	12,618/87	12619/88	12,617/85	12,618/84	
		HR (95% CI)	1	1.22 (0.86, 1.74)	1.17 (0.81, 1.67)	1.10 (0.76, 1.59)	1.12 (0.77, 1.64)	0.9
Postmenopausal breast cancer	FODMAPs	Participants/Incident case	5,772/84	5,773/125	5,773/136	5,773/136	5,773/105	
		HR (95% CI)	1	1.35 (1.02, 1.80)	1.40 (1.04, 1.89)	1.41 (1.02, 1.95)	1.09 (0.71, 1.66)	0.4
	Oligosaccharides	Participants/Incident case	5,772/104	5,773/113	5,773/121	5,773/132	5,773/116	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.74, 1.28)	1.02 (0.77, 1.34)	1.11 (0.83, 1.47)	0.98 (0.71, 1.34)	0.8
	Fructans	Participants/Incident case	5,772/104	5,773/108	5,773/116	5,773/138	5,773/120	
		HR (95% CI)	1	0.92 (0.70, 1.21)	0.99 (0.75, 1.31)	1.16 (0.87, 1.54)	1.00 (0.74, 1.35)	0.5
	GOS	Participants/Incident case	5,772/101	5,773/105	5,773/147	5,773/122	5,773/111	
		HR (95% CI)	1	0.94 (0.71, 1.24)	1.30 (1.00, 1.70)	1.06 (0.80, 1.42)	1.07 (0.77, 1.48)	0.5
	Lactose	Participants/Incident case	5,772/96	5,773/116	5,773/131	5,773/139	5,773/104	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.82, 1.44)	1.18 (0.88, 1.58)	1.25 (0.89, 1.74)	0.94 (0.59, 1.52)	0.4
	Excess fructose	Participants/Incident case	5,772/108	5,773/111	5,773/129	5,773/117	5,773/121	
		HR (95% CI)	1	0.91 (0.69, 1.19)	1.02 (0.78, 1.33)	0.92 (0.69, 1.22)	0.99 (0.73, 1.33)	1
	Polyols	Participants/Incident case	5,772/88	5,773/122	5,773/122	5,773/139	5,773/115	
		HR (95% CI)	1	1.14 (0.86, 1.51)	1.07 (0.80, 1.42)	1.17 (0.88, 1.57)	0.98 (0.71, 1.35)	0.9
	Sorbitol	Participants/Incident case	5,772/103	5,773/99	5,773/126	5,773/128	5,773/130	
		HR (95% CI)	1	0.78 (0.59, 1.04)	0.93 (0.70, 1.22)	0.90 (0.68, 1.19)	0.93 (0.69, 1.26)	0.9
	Mannitol	Participants/Incident case	5,772/88	5,773/121	5776/133	5770/121	5,773/123	
		HR (95% CI)	1	1.20 (0.91, 1.59)	1.23 (0.93, 1.63)	1.08 (0.81, 1.45)	1.15 (0.85, 1.55)	0.7

HR: Cause-specific hazard ratios, CI: Confidence Interval.

FODMAPs: Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols, GOS: galactooligosaccharides.

[1]Median follow-up time for premenopausal and postmenopausal breast cancers were, respectively, 7.4 and 8.6 years. Person years were, respectively, 412,389; 229,334.

Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for (=main model): age (time-scale), body mass index (continuous, kg/m²), height (continuous, cm), physical activity (categorical IPAQ variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), 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 dyslipidemia (categorical: yes, no), prevalent hypertension (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/d), alcohol (continuous, g/d), sodium (continuous, g/d), saturated fatty acids (continuous, g/d), fiber (continuous, g/d), fruit and vegetables (continuous, g/d), wholegrains (continuous, g/d), meat (continuous, g/d), sea products (continuous, g/d) and dairy products (continuous, g/d) intakes, 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).

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.

Besides, all models were mutually adjusted for FODMAP intake from the total of all FODMAPs other than the one studied.

[2]Cut-offs for quintiles of FODMAPs were 11.05, 14.89, 18.95 and 24.58 g/d in premenopausal women and 11.85, 15.55, 19.57 and 25.17 g/d in postmenopausal women.

Cut-offs for quintiles of oligosaccharides were 1.48, 1.91, 2.33 and 2.96 g/d in premenopausal women and 1.48, 1.92, 2.39 and 3.17 g/d in postmenopausal women.

Cut-offs for quintiles of fructans were 1.25, 1.63, 1.99 and 2.54 g/d in premenopausal women and 1.20, 1.58, 1.98 and 2.68 g/d in postmenopausal women.

Cut-offs for quintiles of GOS were 0.13, 0.21, 0.29 and 0.44 g/d in premenopausal women and 0.18, 0.26, 0.35 and 0.51 g/d in postmenopausal women.

Cut-offs for quintiles of lactose were 4.47, 7.48, 10.92 and 16.05 g/d in premenopausal women and 4.27, 7.08, 10.10 and 14.79 g/d in postmenopausal women.

Cut-offs for quintiles excess fructose were 1.48, 2.47, 3.69 and 5.69 g/d in premenopausal women and 1.89, 3.07, 4.46 and 6.62 g/d in postmenopausal women.

Cut-offs for quintiles polyols were 0.37, 0.81, 1.37 and 2.27 g/d in premenopausal women and 0.72, 1.27, 1.92 and 2.92 g/d in postmenopausal women.

Cut-offs for quintiles sorbitol were 0.15, 0.40, 0.76 and 1.47 g/d in premenopausal women and 0.34, 0.69, 1.20 and 2.08 g/d in postmenopausal women.

Cut-offs for quintiles mannitol were 0.07, 0.23, 0.43 and 0.80 g/d in premenopausal women and 0.14, 0.32, 0.56 and 0.97 g/d in postmenopausal women.

Supplementary Table 3: Association between FODMAP intakes (g/d) and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2020 (n=104,909) – Sensitivity analyses

Cancer site	Exposure	Model		Sex-specific quintiles					P for trend
				1	2	3	4	5	
All cancers	FODMAPs	Main	Participants/Incident case	20,981/521	20,982/700	20,982/695	20,982/733	20,982/725	
			HR (95% CI)	1	1.15 (1.02, 1.29)	1.11 (0.98, 1.26)	1.19 (1.04, 1.36)	1.21 (1.02, 1.44)	0.04
		1	Participants/Incident case	11,580/485	11,581/524	11,581/501	11,581/560	11,581/570	
			HR (95% CI)	1	1.08 (0.95, 1.23)	1.02 (0.89, 1.17)	1.19 (1.02, 1.38)	1.25 (1.03, 1.51)	0.02
		2	Participants/Incident case	12,243/98	12,245/151	12,245/139	12,245/143	12,245/145	
			HR (95% CI)	1	1.30 (0.99, 1.69)	1.21 (0.91, 1.61)	1.31 (0.96, 1.79)	1.46 (0.98, 2.17)	0.1
		3	Participants/Incident case	8,737/456	8,737/557	8,738/552	8,737/570	8,737/563	
			HR (95% CI)	1	1.14 (1.00, 1.30)	1.13 (0.98, 1.29)	1.18 (1.02, 1.37)	1.21 (1.01, 1.46)	0.05
		4	Participants/Incident case	18,681/430	18,683/594	18,682/596	18,683/611	18,682/602	
			HR (95% CI)	1	1.17 (1.03, 1.33)	1.15 (1.00, 1.31)	1.19 (1.02, 1.38)	1.20 (1.00, 1.45)	0.08
		5	Participants/Incident case	20,897/446	20,899/608	20,898/598	20,899/655	20,897/648	
			HR (95% CI)	1	1.15 (1.02, 1.31)	1.11 (0.97, 1.27)	1.24 (1.07, 1.43)	1.28 (1.06, 1.53)	0.009
		6	Participants/Incident case	20,981/521	20,982/700	20,982/695	20,982/733	20,982/725	
			HR (95% CI)	1	1.15 (1.02, 1.29)	1.11 (0.98, 1.26)	1.19 (1.04, 1.36)	1.21 (1.02, 1.43)	0.04
		7	Participants/Incident case	20,981/521	20,982/700	20,982/695	20,982/733	20,982/725	
			HR (95% CI)	1	1.15 (1.02, 1.29)	1.11 (0.99, 1.26)	1.19 (1.04, 1.36)	1.21 (1.03, 1.44)	0.05
		8	Participants/Incident case	20,399/486	20,402/673	20,402/656	20,403/659	20,423/695	
			HR (95% CI)	1	1.18 (1.04, 1.33)	1.11 (0.98, 1.26)	1.19 (1.03, 1.37)	1.24 (1.04, 1.47)	0.04
		9	Participants/Incident case	20,974/529	20,981/680	20,976/729	20,978/710	20,999/726	
			HR (95% CI)	1	1.15 (1.02, 1.29)	1.19 (1.05, 1.34)	1.16 (1.01, 1.32)	1.21 (1.02, 1.43)	0.04
	Oligosaccharides	Main	Participants/Incident case	20,981/601	20,982/623	20,982/658	20,982/686	20,982/806	
			HR (95% CI)	1	0.94 (0.84, 1.05)	0.99 (0.88, 1.11)	1.03 (0.91, 1.17)	1.10 (0.97, 1.25)	0.04
		1	Participants/Incident case	11,580/543	11,581/454	11,581/501	11,581/526	11,581/616	
			HR (95% CI)	1	0.90 (0.80, 1.03)	1.04 (0.91, 1.18)	1.09 (0.96, 1.25)	1.15 (1.00, 1.32)	0.005
		2	Participants/Incident case	12,243/119	12,245/121	12,245/138	12,245/143	12,245/155	
			HR (95% CI)	1	0.81 (0.63, 1.06)	0.84 (0.64, 1.09)	0.83 (0.63, 1.09)	0.87 (0.65, 1.18)	0.5
		3	Participants/Incident case	8,737/498	8,737/512	8,738/547	8,737/573	8,737/568	
			HR (95% CI)	1	0.94 (0.83, 1.07)	1.02 (0.89, 1.16)	1.08 (0.94, 1.23)	1.07 (0.92, 1.24)	0.1
		4	Participants/Incident case	18,681/496	18,683/525	18,682/557	18,683/602	18,682/653	
			HR (95% CI)	1	0.95 (0.84, 1.08)	1.00 (0.88, 1.14)	1.10 (0.96, 1.25)	1.09 (0.94, 1.25)	0.06
		5	Participants/Incident case	20,897/517	20,899/541	20,898/579	20,899/599	20,897/719	
			HR (95% CI)	1	0.94 (0.83, 1.07)	1.00 (0.88, 1.14)	1.03 (0.91, 1.18)	1.11 (0.97, 1.28)	0.04
		6	Participants/Incident case	20,981/601	20,982/623	20,982/658	20,982/686	20,982/806	
			HR (95% CI)	1	0.94 (0.84, 1.05)	0.99 (0.88, 1.11)	1.03 (0.92, 1.17)	1.10 (0.97, 1.25)	0.04
		7	Participants/Incident case	20,981/601	20,982/623	20,982/658	20,982/686	20,982/806	
			HR (95% CI)	1	0.94 (0.84, 1.05)	0.99 (0.88, 1.11)	1.03 (0.91, 1.17)	1.10 (0.97, 1.25)	0.03
		8	Participants/Incident case	20,397/555	20,399/586	20,405/631	20,403/659	20,423/768	
			HR (95% CI)	1	0.95 (0.84, 1.07)	1.02 (0.90, 1.15)	1.07 (0.94, 1.21)	1.12 (0.98, 1.28)	0.02
		9	Participants/Incident case	20,974/613	20,975/643	20,981/629	20,979/687	20,999/802	
			HR (95% CI)	1	1.03 (0.92, 1.16)	1.01 (0.90, 1.14)	1.08 (0.96, 1.22)	1.13 (1.01, 1.28)	0.03
	Fructans	Main	Participants/Incident case	20,981/639	20,982/648	20,982/634	20,982/662	20,982/791	
			HR (95% CI)	1	0.95 (0.85, 1.06)	0.98 (0.87, 1.10)	1.04 (0.92, 1.17)	1.08 (0.96, 1.23)	0.06
		1	Participants/Incident case	11,580/557	11,581/482	11,581/493	11,581/489	11,581/619	
			HR (95% CI)	1	0.97 (0.85, 1.09)	1.09 (0.96, 1.24)	1.09 (0.95, 1.24)	1.19 (1.04, 1.36)	0.004
		2	Participants/Incident case	12,243/121	12,245/115	12,245/136	12,245/147	12,245/157	
			HR (95% CI)	1	0.76 (0.59, 0.99)	0.84 (0.64, 1.09)	0.87 (0.66, 1.13)	0.90 (0.67, 1.20)	0.9
		3	Participants/Incident case	8,737/493	8,737/529	8,738/527	8,737/567	8,737/582	
			HR (95% CI)	1	0.98 (0.86, 1.11)	0.99 (0.87, 1.13)	1.08 (0.94, 1.23)	1.09 (0.95, 1.25)	0.09
		4	Participants/Incident case	18,681/522	18,683/559	18,682/529	18,683/580	18,682/643	
			HR (95% CI)	1	0.95 (0.85, 1.06)	0.98 (0.87, 1.10)	1.04 (0.92, 1.17)	1.08 (0.96, 1.23)	0.06
		5	Participants/Incident case	20,897/555	20,899/564	20,898/553	20,899/576	20,897/707	
			HR (95% CI)	1	0.94 (0.84, 1.06)	0.97 (0.86, 1.10)	1.03 (0.90, 1.17)	1.09 (0.96, 1.24)	0.07
		6	Participants/Incident case	20,981/639	20,982/648	20,982/634	20,982/662	20,982/791	
			HR (95% CI)	1	0.95 (0.85, 1.06)	0.98 (0.87, 1.10)	1.04 (0.92, 1.17)	1.09 (0.96, 1.23)	0.06
		7	Participants/Incident case	20,981/639	20,982/648	20,982/634	20,982/662	20,982/791	
			HR (95% CI)	1	0.95 (0.85, 1.06)	0.98 (0.87, 1.10)	1.04 (0.92, 1.17)	1.08 (0.96, 1.23)	0.04
		8	Participants/Incident case	20,397/592	20,400/607	20,403/606	20,403/644	20,424/750	

		HR (95% CI)	1	0.95 (0.85, 1.07)	1.00 (0.89, 1.13)	1.08 (0.96, 1.23)	1.10 (0.97, 1.25)	0.02
	9	Participants/Incident case	20,974/653	20,975/679	20,981/619	20,977/633	21,001/790	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.94, 1.17)	0.98 (0.88, 1.10)	1.06 (0.94, 1.19)	1.08 (0.96, 1.22)	0.1
GOS	Main	Participants/Incident case	20,981/437	20,982/605	20,982/767	20,982/816	20,982/749	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.89, 1.15)	1.09 (0.96, 1.23)	1.05 (0.93, 1.19)	1.03 (0.89, 1.18)	0.6
	1	Participants/Incident case	11,580/422	11,581/470	11,581/586	11,581/594	11,581/568	
		HR (95% CI)	1	0.94 (0.82, 1.07)	1.06 (0.93, 1.20)	1.01 (0.88, 1.16)	1.01 (0.86, 1.18)	0.6
	2	Participants/Incident case	12,243/100	12,245/131	12,245/136	12,245/171	12,245/138	
		HR (95% CI)	1	0.97 (0.74, 1.26)	0.90 (0.69, 1.18)	1.02 (0.78, 1.34)	0.90 (0.66, 1.24)	0.8
	3	Participants/Incident case	8,737/504	8,737/523	8,738/583	8,737/567	8,737/521	
		HR (95% CI)	1	0.93 (0.83, 1.06)	1.02 (0.90, 1.16)	0.98 (0.86, 1.12)	0.97 (0.84, 1.13)	1
	4	Participants/Incident case	18,681/372	18,683/495	18,682/641	18,683/697	18,682/628	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.89, 1.15)	1.09 (0.96, 1.23)	1.05 (0.93, 1.19)	1.03 (0.89, 1.18)	0.6
	5	Participants/Incident case	20,897/372	20,899/525	20,898/667	20,899/723	20,897/668	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.90, 1.17)	1.10 (0.96, 1.25)	1.07 (0.94, 1.23)	1.06 (0.91, 1.23)	0.4
	6	Participants/Incident case	20,981/437	20,982/605	20,982/767	20,982/816	20,982/749	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.89, 1.15)	1.09 (0.96, 1.23)	1.05 (0.93, 1.19)	1.03 (0.89, 1.19)	0.6
	7	Participants/Incident case	20,981/437	20,982/605	20,982/767	20,982/816	20,982/749	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.89, 1.15)	1.09 (0.96, 1.23)	1.05 (0.92, 1.19)	1.03 (0.89, 1.18)	1.0
	8	Participants/Incident case	20,398/413	20,406/562	20,398/732	20,403/782	20,423/710	
		HR (95% CI)	1	0.98 (0.86, 1.11)	1.07 (0.95, 1.22)	1.03 (0.91, 1.18)	0.99 (0.86, 1.15)	0.8
	9	Participants/Incident case	20,976/432	20,977/630	20,979/757	20,977/813	20,999/742	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.97, 1.25)	1.10 (0.97, 1.24)	1.08 (0.96, 1.23)	1.04 (0.91, 1.20)	0.7
Lactose	Main	Participants/Incident case	20,981/600	20,982/736	20,982/759	20,982/671	20,982/608	
		HR (95% CI)	1	1.13 (1.01, 1.26)	1.17 (1.03, 1.31)	1.09 (0.95, 1.26)	1.11 (0.91, 1.36)	0.2
	1	Participants/Incident case	11,580/500	11,581/575	11,581/556	11,581/525	11,581/484	
		HR (95% CI)	1	1.19 (1.05, 1.34)	1.18 (1.03, 1.35)	1.19 (1.01, 1.39)	1.23 (0.98, 1.55)	0.06
	2	Participants/Incident case	12,243/114	12,245/139	12,245/149	12,245/137	12,245/137	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.80, 1.33)	1.09 (0.83, 1.43)	1.09 (0.79, 1.49)	1.20 (0.78, 1.85)	0.5
	3	Participants/Incident case	8,737/458	8,737/562	8,738/587	8,737/563	8,737/528	
		HR (95% CI)	1	1.14 (1.01, 1.30)	1.18 (1.03, 1.35)	1.15 (0.99, 1.34)	1.11 (0.89, 1.37)	0.2
	4	Participants/Incident case	18,681/503	18,683/628	18,682/633	18,683/567	18,682/502	
		HR (95% CI)	1	1.13 (1.00, 1.28)	1.14 (1.00, 1.30)	1.09 (0.93, 1.27)	1.06 (0.85, 1.31)	0.5
	5	Participants/Incident case	20,897/528	20,899/642	20,898/653	20,899/591	20,897/541	
		HR (95% CI)	1	1.12 (1.00, 1.26)	1.14 (1.00, 1.30)	1.11 (0.95, 1.29)	1.16 (0.94, 1.43)	0.2
	6	Participants/Incident case	20,981/600	20,982/736	20,982/759	20,982/671	20,982/608	
		HR (95% CI)	1	1.13 (1.01, 1.26)	1.17 (1.03, 1.31)	1.09 (0.95, 1.26)	1.11 (0.91, 1.36)	0.2
	7	Participants/Incident case	20,981/600	20,982/736	20,982/759	20,982/671	20,982/608	
		HR (95% CI)	1	1.14 (1.02, 1.27)	1.18 (1.05, 1.33)	1.11 (0.96, 1.28)	1.14 (0.93, 1.39)	0.3
	8	Participants/Incident case	20,401/569	20,399/698	20,422/710	20,401/641	20,404/581	
		HR (95% CI)	1	1.13 (1.01, 1.27)	1.16 (1.03, 1.31)	1.13 (0.98, 1.31)	1.15 (0.94, 1.41)	0.1
	9	Participants/Incident case	20,976/606	20,977/747	20,999/739	20,976/681	20,980/601	
		HR (95% CI)	1	1.19 (1.06, 1.33)	1.17 (1.04, 1.32)	1.15 (1.00, 1.32)	1.13 (0.93, 1.38)	0.1
Excess fructose	Main	Participants/Incident case	20,981/469	20,982/652	20,982/698	20,982/770	20,982/785	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.96, 1.23)	1.08 (0.96, 1.22)	1.11 (0.98, 1.26)	1.11 (0.97, 1.26)	0.2
	1	Participants/Incident case	11,580/478	11,581/478	11,581/504	11,581/561	11,581/619	
		HR (95% CI)	1	0.94 (0.83, 1.07)	0.96 (0.85, 1.10)	1.03 (0.90, 1.17)	1.05 (0.91, 1.20)	0.2
	2	Participants/Incident case	12,243/93	12,245/153	12,245/158	12,245/152	12,245/120	
		HR (95% CI)	1	1.27 (0.97, 1.65)	1.26 (0.96, 1.65)	1.20 (0.91, 1.58)	1.04 (0.76, 1.43)	0.9
	3	Participants/Incident case	8,737/473	8,737/529	8,738/554	8,737/597	8,737/545	
		HR (95% CI)	1	0.98 (0.86, 1.11)	1.01 (0.89, 1.15)	1.09 (0.96, 1.25)	1.04 (0.90, 1.20)	0.2
	4	Participants/Incident case	18,681/389	18,683/559	18,682/585	18,683/638	18,682/662	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.96, 1.25)	1.07 (0.94, 1.22)	1.08 (0.94, 1.24)	1.10 (0.95, 1.27)	0.4
	5	Participants/Incident case	20,897/401	20,899/572	20,898/600	20,899/683	20,897/699	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.97, 1.26)	1.07 (0.94, 1.22)	1.13 (0.99, 1.29)	1.12 (0.97, 1.29)	0.1
	6	Participants/Incident case	20,981/469	20,982/652	20,982/698	20,982/770	20,982/785	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.96, 1.23)	1.08 (0.96, 1.22)	1.11 (0.98, 1.26)	1.10 (0.97, 1.26)	0.2
	7	Participants/Incident case	20,981/469	20,982/652	20,982/698	20,982/770	20,982/785	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.97, 1.23)	1.09 (0.96, 1.23)	1.12 (0.99, 1.27)	1.11 (0.97, 1.27)	0.3
	8	Participants/Incident case	20,399/438	20,403/620	20,402/662	20,404/732	20,419/747	

		HR (95% CI)	1	1.11 (0.98, 1.25)	1.10 (0.97, 1.25)	1.13 (1.00, 1.29)	1.13 (0.98, 1.29)	0.1
	9	Participants/Incident case	20,976/475	20,977/657	20,980/686	20,981/782	20,994/774	
		HR (95% CI)	1	1.12 (1.00, 1.27)	1.07 (0.95, 1.21)	1.14 (1.01, 1.29)	1.09 (0.96, 1.25)	0.3
Polyols	Main	Participants/Incident case	20,981/357	20,982/582	20,982/679	20,982/853	20,982/903	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.95, 1.25)	1.01 (0.89, 1.16)	1.09 (0.95, 1.25)	1.08 (0.93, 1.25)	0.4
	1	Participants/Incident case	11,580/363	11,581/466	11,581/516	11,581/618	11,581/677	
		HR (95% CI)	1	0.99 (0.86, 1.14)	0.96 (0.84, 1.11)	1.02 (0.89, 1.18)	1.02 (0.87, 1.19)	0.6
	2	Participants/Incident case	12,243/100	12,245/134	12,245/151	12,245/136	12,245/155	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.78, 1.32)	1.00 (0.76, 1.30)	0.84 (0.64, 1.12)	0.97 (0.72, 1.32)	0.5
	3	Participants/Incident case	8,737/417	8,737/510	8,738/566	8,737/621	8,737/584	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.88, 1.15)	1.03 (0.90, 1.18)	1.11 (0.97, 1.28)	1.08 (0.93, 1.25)	0.1359
	4	Participants/Incident case	18,682/297	18,682/481	18,682/546	18,683/735	18,682/774	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.93, 1.25)	0.97 (0.83, 1.12)	1.10 (0.95, 1.27)	1.10 (0.93, 1.28)	0.2
	5	Participants/Incident case	20,897/304	20,899/497	20,898/605	20,899/746	20,897/803	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.93, 1.24)	1.03 (0.89, 1.19)	1.08 (0.93, 1.25)	1.08 (0.92, 1.26)	0.5
	6	Participants/Incident case	20,981/357	20,982/582	20,982/679	20,982/853	20,982/903	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.95, 1.25)	1.01 (0.88, 1.16)	1.09 (0.95, 1.25)	1.08 (0.93, 1.24)	0.4
	7	Participants/Incident case	20,981/357	20,982/582	20,982/679	20,982/853	20,982/903	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.96, 1.25)	1.02 (0.89, 1.16)	1.09 (0.95, 1.25)	1.08 (0.94, 1.25)	0.4
	8	Participants/Incident case	20,402/337	20,403/547	20,399/637	20,403/816	20,421/862	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.94, 1.24)	0.99 (0.87, 1.14)	1.08 (0.94, 1.25)	1.08 (0.93, 1.25)	0.4
	9	Participants/Incident case	20,978/363	20,979/571	20,975/691	20,979/834	20,997/915	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.94, 1.23)	1.02 (0.89, 1.16)	1.06 (0.92, 1.21)	1.09 (0.94, 1.25)	0.4
Sorbitol	Main	Participants/Incident case	20,981/350	20,982/544	20,982/719	20,982/846	20,982/915	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.90, 1.19)	1.09 (0.95, 1.25)	1.09 (0.95, 1.25)	1.09 (0.95, 1.26)	0.2
	1	Participants/Incident case	11,580/344	11,581/473	11,581/551	11,581/593	11,581/679	
		HR (95% CI)	1	1.04 (0.91, 1.20)	1.07 (0.93, 1.24)	1.04 (0.90, 1.20)	1.09 (0.94, 1.27)	0.4
	2	Participants/Incident case	12,243/88	12,245/124	12,245/147	12,245/176	12,245/141	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.82, 1.44)	1.13 (0.86, 1.50)	1.22 (0.92, 1.62)	0.98 (0.72, 1.33)	0.9
	3	Participants/Incident case	8736/405	8,738/514	8,738/584	8,737/605	8,737/590	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.92, 1.20)	1.09 (0.95, 1.25)	1.08 (0.94, 1.24)	1.09 (0.94, 1.26)	0.3
	4	Participants/Incident case	18,681/282	18,683/466	18,682/581	18,683/726	18,682/778	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.95, 1.29)	1.07 (0.92, 1.25)	1.13 (0.97, 1.32)	1.13 (0.96, 1.32)	0.2
	5	Participants/Incident case	20,897/295	20,899/461	20,898/638	20,899/740	20,897/821	
		HR (95% CI)	1	1.02 (0.88, 1.18)	1.11 (0.96, 1.29)	1.09 (0.94, 1.26)	1.12 (0.96, 1.30)	0.1
	6	Participants/Incident case	20,981/350	20,982/544	20,982/719	20,982/846	20,982/915	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.90, 1.18)	1.09 (0.95, 1.24)	1.08 (0.95, 1.24)	1.09 (0.94, 1.26)	1
	7	Participants/Incident case	20,981/350	20,982/544	20,982/719	20,982/846	20,982/915	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.90, 1.19)	1.09 (0.95, 1.24)	1.09 (0.95, 1.25)	1.09 (0.95, 1.26)	0.4
	8	Participants/Incident case	20,401/325	20,402/513	20,402/686	20,401/806	20,421/869	
		HR (95% CI)	1	1.04 (0.91, 1.20)	1.10 (0.95, 1.26)	1.09 (0.95, 1.26)	1.10 (0.95, 1.27)	0.2
	9	Participants/Incident case	20,977/377	20,977/522	20,979/707	20,977/842	20,998/926	
		HR (95% CI)	1	0.98 (0.86, 1.13)	1.04 (0.91, 1.19)	1.05 (0.92, 1.20)	1.07 (0.93, 1.23)	0.2
Mannitol	Main	Participants/Incident case	20,981/396	20,982/639	20,982/710	20,982/796	20,982/833	
		HR (95% CI)	1	1.12 (0.98, 1.27)	1.10 (0.97, 1.25)	1.11 (0.97, 1.26)	1.16 (1.01, 1.32)	0.09
	1	Participants/Incident case	11,580/435	11,581/480	11,581/540	11,581/563	11,581/622	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.84, 1.09)	0.99 (0.87, 1.13)	0.96 (0.84, 1.10)	1.01 (0.88, 1.16)	0.8
	2	Participants/Incident case	12,243/94	12,245/151	12,245/149	12,245/145	12,245/137	
		HR (95% CI)	1	1.19 (0.91, 1.55)	1.11 (0.85, 1.46)	1.05 (0.79, 1.38)	1.05 (0.79, 1.41)	0.8
	3	Participants/Incident case	8,737/433	8,737/510	8,738/583	8,737/573	8,737/599	
		HR (95% CI)	1	0.99 (0.87, 1.13)	1.07 (0.94, 1.22)	1.02 (0.89, 1.16)	1.12 (0.98, 1.29)	0.1
	4	Participants/Incident case	18,681/332	18,683/522	18,682/591	18,683/671	18,682/717	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.93, 1.24)	1.07 (0.93, 1.23)	1.08 (0.94, 1.25)	1.16 (1.01, 1.34)	0.06
	5	Participants/Incident case	20,897/334	20,899/564	20,898/621	20,899/705	20,897/731	
		HR (95% CI)	1	1.15 (1.00, 1.32)	1.11 (0.97, 1.27)	1.12 (0.97, 1.29)	1.16 (1.01, 1.34)	0.2
	6	Participants/Incident case	20,981/396	20,982/639	20,982/710	20,982/796	20,982/833	
		HR (95% CI)	1	1.12 (0.98, 1.27)	1.10 (0.97, 1.25)	1.10 (0.97, 1.26)	1.16 (1.02, 1.32)	0.09
	7	Participants/Incident case	20,981/396	20,982/639	20,982/710	20,982/796	20,982/833	
		HR (95% CI)	1	1.12 (0.98, 1.27)	1.10 (0.97, 1.25)	1.11 (0.97, 1.26)	1.16 (1.01, 1.32)	0.1
	8	Participants/Incident case	20,402/375	20,403/602	20,401/669	20,399/757	20,422/796	

	HR (95% CI)	1	1.10 (0.97, 1.26)	1.08 (0.94, 1.23)	1.09 (0.96, 1.25)	1.15 (1.01, 1.32)	0.09
9	Participants/Incident case	20,979/418	20,980/639	20,976/721	20,976/777	20,997/839	
	HR (95% CI)	1	1.08 (0.95, 1.23)	1.07 (0.95, 1.22)	1.04 (0.91, 1.18)	1.13 (0.99, 1.29)	0.2

HR: Cause-specific hazard ratios, CI: Confidence Interval.
FODMAPs: Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols, GOS: galactooligosaccharides.
Median follow-up time for overall cancer was 7.7 years. Person years were 718,721.
Multivariable Cox proportional hazard model were adjusted for (=main model): age (time-scale), sex (except for breast and prostate), body mass index (continuous, kg/m²), height (continuous, cm), physical activity (categorical IPAQ variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smokers), 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 dyslipidemia (categorical: yes, no), prevalent hypertension (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/d), alcohol (continuous, g/d), sodium (continuous, g/d), saturated fatty acids (continuous, g/d), fiber (continuous, g/d), fruit and vegetables (continuous, g/d), wholegrains (continuous, g/d), meat (continuous, g/d), sea products (continuous, g/d) and dairy products (continuous, g/d) intakes.
Besides, all models were mutually adjusted for FODMAP intake from the total of all FODMAPs other than the one studied.
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, with restriction of the study population to participants younger than 45.
Model 3: main model, with restriction of the study population to participants aged 45 years or older.
Model 4: main model, excluding participants with prevalence or incidence of Irritable Bowel Syndrome.
Model 5: main model, excluding cancer cases occurring during the first year of follow-up.
Model 6: main model, adjusted for prevalent Irritable Bowel Syndrome.
Model 7: main model, using quintile median levels of intake for *P*-trend.
Model 8: main model, excluding participants with specific diets (i.e. gluten-free, vegan) and prevalent type 1 or type 2 diabetes.
Model 9: main model, adjusted for total energy intake using the residual method.

Supplementary 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 4. Article "Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study"

PLOS MEDICINE

RESEARCH ARTICLE

Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study

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[3], Inge Huybrechts[2,4], Chantal Julia[1,5], Emmanuelle Kesse-Guyot[1,2], Benjamin Allès[1], Valentina A. Andreeva[1], Pilar Galan[1,2], Serge Hercberg[1,2,5], Mélanie Deschasaux-Tanguy[1,2], Mathilde Touvier[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, **3** Open Food Facts, Saint-Maur-des-Fossés, France, **4** International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, France, **5** Public Health Department, Avicenne Hospital, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Bobigny, France

* c.debras@eren.smbh.univ-paris13.fr

Check for updates

OPEN ACCESS

Citation: Debras C, Chazelas E, Srour B, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, et al. (2022) Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. PLoS Med 19(3): e1003950. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003950

Academic Editor: Wei Zheng, Vanderbilt University School of Medicine, UNITED STATES

Received: November 8, 2021

Accepted: February 23, 2022

Published: March 24, 2022

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003950

Copyright: © 2022 Debras et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Researchers from public institutions can submit a collaboration request including information on the institution and a brief description of the project to

Abstract

Background

The food industry uses artificial sweeteners in a wide range of foods and beverages as alternatives to added sugars, for which deleterious effects on several chronic diseases are now well established. The safety of these food additives is debated, with conflicting findings regarding their role in the aetiology of various diseases. In particular, their carcinogenicity has been suggested by several experimental studies, but robust epidemiological evidence is lacking. Thus, our objective was to investigate the associations between artificial 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).

Methods and findings

Overall, 102,865 adults from the French population-based cohort NutriNet-Santé (2009–2021) were included (median follow-up time = 7.8 years). Dietary intakes and consumption of sweeteners were obtained by repeated 24-hour dietary records including brand names of industrial products. Associations between sweeteners and cancer incidence were assessed by Cox proportional hazards models, adjusted for age, sex, education, physical activity, smoking, body mass index, height, weight gain during follow-up, diabetes, family history of cancer, number of 24-hour dietary records, and baseline intakes of energy, alcohol, sodium, saturated fatty acids, fibre, sugar, fruit and vegetables, whole-grain foods, and dairy products. Compared to non-consumers, higher consumers of total artificial sweeteners (i.e., above the median exposure in consumers) had higher risk of overall cancer ($n = 3,358$ cases, hazard ratio [HR] = 1.13 [95% CI 1.03 to 1.25], P-trend = 0.002). In particular,

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: 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 to 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.

Competing interests: I have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests: SG is co-founder of Open Food Facts, a non-profit project developed by thousands of volunteers from around the world. It is a free and open-data food product database designed to help citizens make better food choices.

Abbreviations: ADI, acceptable daily intake; ASB, artificially sweetened beverage; BMI, body mass index; CI, confidence interval; EFSA, European Food Safety Authority; HR, hazard ratio; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire; WHO, World Health Organization.

aspartame (HR = 1.15 [95% CI 1.03 to 1.28], $P = 0.002$) and acesulfame-K (HR = 1.13 [95% CI 1.01 to 1.26], $P = 0.007$) were associated with increased cancer risk. Higher risks were also observed for breast cancer ($n = 979$ cases, HR = 1.22 [95% CI 1.01 to 1.48], $P = 0.036$, for aspartame) and obesity-related cancers ($n = 2,023$ cases, HR = 1.13 [95% CI 1.00 to 1.28], $P = 0.036$, for total artificial sweeteners, and HR = 1.15 [95% CI 1.01 to 1.32], $P = 0.026$, for aspartame). Limitations of this study include potential selection bias, residual confounding, and reverse causality, though sensitivity analyses were performed to address these concerns.

Conclusions

In this large cohort study, artificial sweeteners (especially aspartame and acesulfame-K), which are used in many food and beverage brands 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

ClinicalTrials.gov NCT03335644.

Author summary

Why was this study done?

- The food industry uses artificial sweeteners in a wide range of foods and beverages, as alternatives to added sugars, for which deleterious effects on several chronic diseases are now well established.
- However, the safety of artificial sweeteners is questioned, and their role in the aetiology of various diseases is debated.
- In particular, their carcinogenicity has been suggested by several experimental studies, but robust epidemiological evidence is lacking.
- Previous observational studies have investigated the associations only between cancer risk and the consumption of artificially sweetened beverages, used as a proxy.

What did the researchers do and find?

- In this large cohort of 102,865 French adults, artificial sweeteners (especially aspartame and acesulfame-K) were associated with increased overall cancer risk (hazard ratio [HR] for higher consumers compared to non-consumers = 1.13 [95% CI 1.03 to 1.25], P-trend = 0.002).
- More specifically, aspartame intake was associated with increased breast (HR = 1.22 [95% CI 1.01 to 1.48], $P = 0.036$) and obesity-related (HR = 1.15 [95% CI 1.01 to 1.32], $P = 0.026$) cancer risks.

What do these findings mean?

- These results suggest that artificial sweeteners, used in many food and beverage brands worldwide, may represent a modifiable risk factor for cancer prevention.
- These findings 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.

Introduction

Given the deleterious health effects of excess sugar intake (e.g., weight gain, cardiometabolic disorders, dental caries), the World Health Organization (WHO) recommends limiting sugar consumption to less than 10% of daily energy intake [1]. However, as liking for sweet taste is widespread globally, the food industry started to use artificial sweeteners as alternatives to reduce added sugar content and corresponding calories while maintaining sweetness. In addition, in order to increase palatability, manufacturers include artificial sweeteners in some food products that do not traditionally contain added sugar (e.g., flavoured potato chips). High-intensity sweeteners (hereafter referred to as 'artificial sweeteners') 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 products 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), which are respectively 200 and 600 times sweeter than sucrose [4].

Previous evaluations by health authorities concluded that there was insufficient evidence for risk for the consumption of low- and no-calorie sweeteners under established acceptable daily intakes (ADIs) [4,5]. 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 currently re-evaluating artificial sweeteners, including the European Food Safety Authority (EFSA) [6]. Indeed, while some epidemiological studies did not support the involvement of artificial sweeteners in various health outcomes (e.g., weight loss or weight gain [7–9], glycaemic control [7,8], cardiovascular/kidney diseases [7]), others suggested associations with higher incidence of obesity, hypertension, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular events [10].

Regarding cancer, all previous evaluations agreed upon the fact that additional studies, especially in humans, were needed [4]. In particular, experts have urged for a re-evaluation by public health authorities of aspartame's role in cancer development [11,12], based on previous and recent findings in animal models [11,13], in vitro studies [14,15], and, to a lesser extent, human data [2,16]. Findings about other artificial sweeteners also raise questions regarding their potential role in carcinogenesis based on in vivo studies [13,17]. To our knowledge, no previous prospective cohort has investigated the association of cancer risk with quantitative artificial sweetener intakes from all dietary sources, distinguishing the different types of sweeteners. Indeed, so far, human-derived data have mostly investigated artificial sweetener intakes by using the overall consumption of artificially sweetened beverages (ASBs) as a proxy. A more precise assessment of exposure to artificial sweeteners from a broader range of ultra-processed

products (e.g., flavoured yogurts, low-sugar snacks, ready-to-go meals, table-top sweeteners) appears necessary. Besides, since most previous epidemiological studies did not collect data on the brand names of products, data are lacking regarding the specific types 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 population-based 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 investigating the associations between nutrition and health [18]. Enrolment of participants from the French population was initiated in May 2009 and is still ongoing. The NutriNet-Santé volunteers are adults aged ≥18 years with Internet access recruited through extensive multimedia campaigns. Each participant is followed via 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) [19,20], physical activity (validated 7-day assessment via the International Physical Activity Questionnaire [IPAQ] [21]), lifestyle and sociodemographic characteristics (e.g., sex, date of birth, educational level, occupation, smoking status, number of children) [22], and diet (see below).

An electronic informed consent is provided by each participant. The NutriNet-Santé study, registered at ClinicalTrials.gov (NCT03335644), is conducted according to the Declaration of Helsinki guidelines and is approved by the Institutional Review Board of the French Institute of Health and Medical Research (Inserm) and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL 908450/909216). All methods have been described in line with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology–Nutritional Epidemiology guidelines (S1 STROBE-nut Checklist).

The NutriNet-Santé study was developed to investigate the relationships between multiple dietary exposures and the incidence of chronic diseases, such as cancer. The general protocol of the cohort, written in 2008 before the beginning of the study, is available online [23]. Regarding food additives specifically, the present work is part of a series of pre-specified analyses that are included in a project funded by the European Research Council (https://erc.europa.eu/news-events/magazine/erc-2019-consolidator-grants-examples#ADDITIVES).

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. The results of the present study are disseminated to the NutriNet-Santé participants through the cohort website, public seminars, and a press release.

Dietary assessment

Dietary intakes are collected every 6 months by 3 non-consecutive web-based 24-hour dietary records, randomly assigned over 15 days (2 weekdays and 1 weekend day). Participants declare

all foods and beverages consumed during main meals and other eating occasions, and they provide information on portion sizes via validated photographs or standard serving containers [24]. Baseline dietary intakes were evaluated by averaging all 24-hour dietary records provided during the first 2 years of follow-up (up to 15 records). Daily intakes of energy, alcohol, and macro- and micronutrients were assessed via the NutriNet-Santé food composition table (providing nutritional composition for about 3,500 items) [25]. Nutrient intakes from composite dishes were estimated according to usual French recipes as defined by nutrition professionals. Dietary energy under-reporters were identified using basal metabolic rate and the Goldberg cut-off method [26], and excluded from the analyses. The detailed methodology for identifying under-reporting is presented in Method A in S1 Appendix. The 24-hour dietary records were validated against an interview by a trained dietitian [27] and against blood and urinary biomarkers [28,29].

Artificial sweetener intakes

Artificial sweetener intakes were assessed through the 24-hour dietary records, in which brands and commercial names of industrial products were routinely collected, enabling us to assess exposure to each food additive. Additive exposure assessment in the NutriNet-Santé cohort has been previously described in detail [30]. Briefly, the 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 (https://www.oqali.fr/oqali_eng/) [31], Open Food Facts (https://fr-en.openfoodfacts.org/) [3], and Mintel's Global New Products Database [32]. Dynamic matching was applied, meaning that products were matched date-to-date: The date of consumption of each food or beverage declared by each participant was used to match the product to the closest composition data, thus accounting for potential reformulations. In total, quantitative doses of additives were estimated by approximately 2,700 laboratory assays (either specifically performed by our laboratory for this project—89% of the assays regarding artificial sweeteners—or performed by accredited laboratories upon request of the consumer association UFC–Que Choisir) on different food matrices for the main additive–food vector pairs. Quantitative doses were completed with information for generic food categories provided by EFSA and the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) [33]. This methodology allowed us to assess exposure for the following artificial sweeteners: acesulfame-K (European food additive identification number E950), aspartame (E951), cyclamates (E952), saccharin (E954), sucralose (E955), thaumatin (E957), neohesperidine dihydrochalcone (E959), steviol glycosides (E960), and salt of aspartame-acesulfame (E962); the quantities consumed of all these artificial sweeteners were summed to calculate the variable 'total artificial sweeteners'. Specific analyses were performed for the most represented artificial sweeteners in the cohort: aspartame, acesulfame-K, and sucralose. All other artificial sweeteners were consumed by less than 3.5% of participants.

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 6 months, or at any time on their NutriNet-Santé account. In order to validate reported incident cancer cases, participants were contacted by a physician of the research team to provide any relevant medical and anatomopathological reports. If necessary, the participant's physicians and/or hospitals were also contacted to provide the requested information. All cases reported up to 22 January 2021 were investigated. 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. Medical information was obtained for more than 90% of incident cases, and 95% of these were validated; therefore, all incident cases declared were included in the present study, unless they were not validated based on the information provided. Cases were then classified using the International Classification of Diseases–10th Revision [34]. In this study, all first primary cancers (except for basal cell carcinoma) diagnosed between inclusion and 22 January 2021 were considered as cases. Obesity-related cancers are all cancers for which obesity is involved in their aetiology as one of the risk (or protective) factors, as recognised by the World Cancer Research Fund (independently of participant BMI status) [35]: colorectal, stomach, liver, mouth, pharynx, larynx, oesophageal, breast (with opposite associations pre- and postmenopause), ovarian, endometrial, and prostate cancers.

Statistical analysis

Energy under-reporters, as well as those with prevalent cancer at baseline, were excluded. A detailed flowchart is presented in Fig 1.

Since a substantial proportion of the population were non-consumers of artificial sweeteners, participants were divided into 3 groups: non-consumers, lower consumers, and higher consumers, the latter 2 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. Associations between sweetener intake (all artificial sweeteners, aspartame, acesulfame-K, and sucralose) and cancer risk (overall and by type) were assessed by Cox proportional hazards models with age modelled as the time scale. Specific cancer types considered in this study were breast and prostate (i.e., the most frequent cancer sites in women and men in France [36] 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 22 January 2021, whichever occurred first. Cause-specific hazards were computed so that death and cancer events other than the one

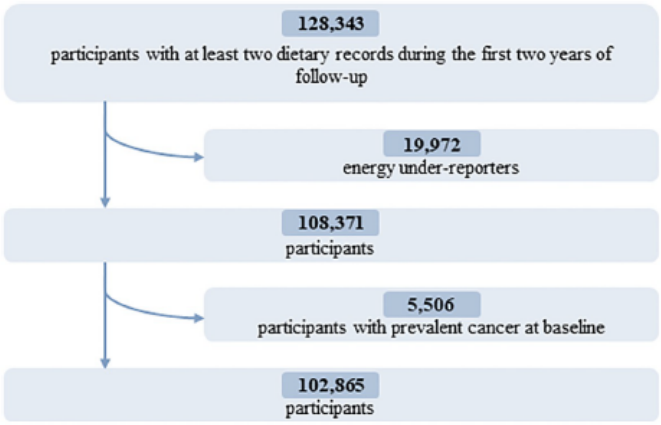


Fig 1. Flowchart for the selection of the study population: NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2021.

https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003950.g001

studied (for site-specific analyses) occurring during follow-up were handled as competing risks. The Fine and Gray subdistribution hazard model was also tested in sensitivity analysis. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated with the non-consumer group as the reference category. *P*-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 (Fig A in S1 Appendix). We assessed linearity by comparing the model with the 3 distinct categories of sweetener intake to a model with a linear trend across these categories, using the Akaike information criterion. Consumer (overall) versus non-consumer analyses were also conducted, and this model with 2 categories of exposure was compared to the main model with a formal test for heterogeneity. Missing values for any covariates were handled using the multiple imputation by chained equations (MICE) method [37] (15 imputed datasets) (details in Method B in S1 Appendix). The main analyses were adjusted for the following covariates: sociodemographic characteristics (age [time scale], sex [except for breast and prostate cancer analyses], educational level), lifestyle characteristics (physical activity [IPAQ] [21], smoking status, number of smoked cigarettes in pack-years), anthropometric characteristics (body mass index [BMI], height, percentage weight gain during follow-up), personal and family medical history (prevalent type 1 or type 2 diabetes, family history of cancer), number of 24-hour dietary records, and baseline intakes of energy and food groups/key nutrients for which a direct or indirect role in cancer aetiology has been strongly suggested [35] (alcohol, sodium, saturated fatty acids, fibre, total sugar, fruit and vegetables, 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, and oral contraceptive use and hormonal treatment for menopause at baseline and during follow-up. Coding for these covariates is indicated in the footnotes to the tables. In analyses specific to 1 artificial sweetener, models were mutually adjusted for the total intake of all other artificial sweeteners. We report minimally adjusted (for age and sex only) and fully adjusted HRs for the associations between artificial sweeteners (total, aspartame, acesulfame-K, and sucralose) and cancer risk (overall, breast, prostate, and obesity-related).

In order to explore the question of which, between sugar and artificial sweeteners, may be more problematic regarding cancer risk, participants were categorised into 6 classes according to their intake levels of artificial sweeteners (non-consumers, lower consumers, and higher consumers) and sugar ($</\geq$ the French recommended limit of 100 g/day [38]). Cancer risks were compared 2-by-2 across the 6 categories, and in particular between the categories 'higher artificial sweetener consumption and sugar intake below the official recommended limit' and 'no artificial sweetener consumption and sugar intake exceeding the recommended limit', with the latter category being the reference category. Further analyses were conducted to investigate the associations of artificial sweetener consumption with premenopausal and postmenopausal breast cancers separately, and menopause-related heterogeneity was assessed using likelihood ratio tests comparing the estimated log-likelihood of a model to that of the same model plus a multiplicative interaction term for menopausal status and the artificial sweetener exposure. Formal interactions between BMI ($</\geq 25$ kg/m^2) and each artificial sweetener were tested for all studied outcomes by entering the product of the 2 variables into Cox models. Similarly, the 3-way interaction between the 3 main artificial sweeteners (aspartame, acesulfame-K, and sucralose) was tested for all studied outcomes by including the product of the 3 variables into Cox models. The multi-sweetener exposure aspect was explored by classifying artificial sweetener consumers as consumers of 1 type of artificial sweetener, consumers of 2 different sweeteners, and consumers of 3 different sweeteners, and comparing overall cancer risk 2-by-2 across these categories, adjusting for the total dose of artificial sweetener intake.

A series of sensitivity analyses were performed to assess the robustness of the findings, including restriction of the study population to participants with at least four 24-hour dietary records and exclusion of participants with prevalent diabetes. Models with further adjustments for added sugar intake, sugary beverage consumption, proportion of ultra-processed foods in the diet, being on a weight-loss/calorie-restricted diet, and 'healthy' and 'Western' dietary patterns (derived by principal component analysis) instead of food groups, and models with artificial sweetener intakes coded as time-dependent exposure variables, were also tested. Some participants with subclinical cancer may get sick and change their dietary habits during the months preceding their diagnosis. Thus, in order to counter this potential reverse causality bias, we performed a sensitivity analysis with follow-up starting at age at entry into the cohort plus 2 years.

The use of Cox models, the 3-category coding for sweetener exposure, and the adjustment for main confounders (sociodemographic, anthropometric, nutritional, and health-related) were pre-specified. The main analyses added following the review process were as follows: linearity check in relation to the trend across categories, interaction tests between artificial sweetener exposure and menopausal status, heterogeneity tests to compare exposure coding strategies, models restricted to non-smoker participants, and analyses exploring multiple exposure to several types of sweeteners. All tests were 2-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, 102,865 participants (78.5% women) were included in the analyses (detailed flowchart shown in Fig 1). Average age at baseline was 42.2 ± 14.5 years. Average number of 24-hour dietary records per participant was 5.6 (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 artificial 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 acid, fibre, fruit and vegetables, 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 (29%) and sucralose (10%) (Fig 2). These 3 sweeteners were respectively consumed by 28%, 34%, and 14% of the study population. All participants' intakes of aspartame and acesulfame-K were below the ADIs of 40 mg/kg body weight/day and 9 mg/kg body weight/day, respectively; only 5 participants exceeded the ADI of 15 mg/kg body weight/day for sucralose [5]. Soft drinks with no added sugars, table-top sweeteners, and yogurt/cottage cheese were the main contributors to total artificial sweetener intake, accounting for 53%, 29%, and 8% of intakes, respectively (Fig 3). Table A in S1 Appendix displays the number and percent of participants consuming 1, 2, or 3 of the main artificial sweeteners (aspartame, acesulfame-K, and sucralose). Participants frequently co-consumed several types of artificial sweeteners, but the proportion of those who were consumers of all 3 main artificial sweeteners was low (only 7.1%).

Associations between intakes of artificial sweeteners and cancer risk

During follow-up (708,905 person-years, median follow-up time = 7.7 years, interquartile range = 4.7–9.4 years), 3,358 incident cancer cases were diagnosed (among which were 982

Table 1. Baseline characteristics of the study population, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2021 (n = 102,865)[1].

Characteristic	All participants	Categories of artificial sweetener intake[2]			*P* value[3]
		Non-consumers	Lower consumers	Higher consumers	
Number of participants	102,865	64,892 (63.08)	18,986 (18.46)	18,987 (18.46)	
Age (years), mean (SD)	42.22 (14.50)	42.82 (14.70)	42.10 (14.54)	40.31 (13.57)	<0.001
Female sex	80,711 (78.46)	49,349 (76.05)	15,681 (82.59)	15,681 (82.59)	<0.001
Height (cm), mean (SD)	166.93 (8.18)	167.24 (8.28)	166.17 (7.94)	166.61 (8.00)	<0.001
Body mass index (kg/m^2), mean (SD)	23.69 (4.48)	23.29 (4.17)	23.79 (4.49)	24.96 (5.20)	<0.001
Family history of cancer	39,040 (37.95)	26,643 (37.97)	7,493 (39.46)	6,904 (36.36)	<0.001
Prevalent type 1 diabetes	254 (0.25)	118 (0.18)	43 (0.23)	93 (0.49)	<0.001
Prevalent type 2 diabetes	1,522 (1.48)	676 (1.04)	321 (1.69)	525 (2.76)	<0.001
Educational level					<0.001
Less than high school degree	18,062 (17.42)	11,523 (17.75)	3,263 (17.19)	3,276 (17.25)	
2 years or less after high school	17,921 (17.42)	11,269 (17.36)	3,304 (17.40)	3,3348 (17.63)	
More than 2 years after high school	66,894 (65.02)	41,109 (64.88)	12,420 (65.41)	12,365 (65.12)	
Smoking status					<0.001
Current	17,945 (17.44)	11,188 (17.24)	2,898 (15.26)	3,859 (20.32)	
Former	33,030 (32.11)	20,576 (31.70)	6,031 (31.76)	6,423 (33.82)	
Never	51,902 (50.45)	33,137 (51.06)	10,058 (52.97)	8,707 (45.85)	
Physical activity level[4]					<0.001
Low	21,443 (20.84)	13,159 (20.28)	4,070 (21.44)	4,214 (22.19)	
Moderate	38,152 (37.09)	23,910 (36.84)	7,310 (38.50)	6,932 (36.51)	
High	29,023 (28.21)	18,919 (29.15)	5,093 (26.82)	5,011 (26.39)	
Number of biological children, mean (SD)	1.28 (1.28)	1.32 (1.31)	1.26 (1.23)	1.18 (1.21)	<0.001
Menopausal or peri-menopausal	28,694 (35.54)	18,019 (36.51)	5,940 (37.88)	4,735 (30.19)	<0.001
Hormonal treatment for menopause[5]	3,482 (4.31)	2,064 (4.18)	738 (4.71)	680 (4.34)	0.0187
Oral contraception[6]	22,991 (28.48)	13,052 (26.44)	4,740 (30.23)	5,199 (33.15)	<0.001
Energy intake without alcohol (kcal/day), mean (SD)	1901.69 (471.70)	1913.09 (478.76)	1895.27 (435.87)	1869.15 (480.16)	<0.001
Alcohol intake (g/day), mean (SD)	7.81 (11.88)	8.12 (12.31)	7.65 (11.09)	6.89 (11.05)	<0.001
Saturated fatty acid intake (g/day), mean (SD)	33.21 (12.19)	33.57 (12.34)	33.22 (11.25)	31.95 (12.46)	<0.001
Sodium intake (mg/day), mean (SD)	2719.72 (892.27)	2709.80 (905.87)	2728.75 (826.30)	2744.62 (908.26)	<0.001
Dietary fibre intake (g/day), mean (SD)	19.48 (7.26)	19.82 (7.56)	19.03 (6.32)	18.77 (7.02)	<0.001
Total sugar intake (g/day), mean (SD)	93.47 (33.45)	92.93 (33.85)	95.45 (31.03)	93.35 (34.34)	<0.001
Added sugar intake (g/day), mean (SD)	38.58 (23.92)	38.35 (23.73)	40.12 (22.69)	37.84 (25.66)	<0.001
Percentage of energy from added sugar, mean (SD)	7.95 (4.18)	7.88 (4.15)	8.31 (3.97)	7.85 (4.45)	<0.001
Sugary drink intake (ml/day), mean (SD)	47.94 (107.32)	42.81 (103.77)	55.54 (99.11)	57.90 (124.64)	<0.001
Fruit and vegetable intake (g/day), mean (SD)	405.11 (220.56)	409.05 (223.10)	399.24 (198.46)	397.54 (232.19)	<0.001
Whole-grain food intake (g/day), mean (SD)	34.46 (46.52)	36.01 (49.66)	31.67 (38.98)	31.98 (41.91)	<0.001
Dairy product intake (g/day), mean (SD)	196.48 (148.63)	183.56 (145.11)	202.70 (138.01)	234.40 (163.17)	<0.001
Ultra-processed food intake (percent of the diet in g/day), mean (SD)	17.47 (9.98)	16.04 (9.17)	17.50 (8.73)	22.32 (12.07)	<0.001
Weight-loss diet during the first 2 years of follow-up	17,569 (17.08)	7,747 (11.94)	3,626 (19.10)	6,196 (32.63)	<0.001
Total artificial sweetener intake (mg/day), mean (SD)	16.07 (49.74)	0.00 (0.00)	7.62 (5.05)	79.43 (91.72)	<0.001
Aspartame (E951) intake (mg/day), mean (SD)	9.35 (31.84)	0.00 (0.00)	3.24 (4.06)	47.42 (60.75)	<0.001
Acesulfame-K (E950) intake (mg/day), mean (SD)	4.64 (15.14)	0.00 (0.00)	2.74 (2.86)	22.39 (29.01)	<0.001
Sucralose (E955) intake (mg/day), mean (SD)	1.59 (16.21)	0.00 (0.00)	1.09 (1.98)	7.52 (37.08)	<0.001

[1]Values are given as number (percentage) unless stated otherwise. 1 kcal = 4.18 kJ = 0.00418 MJ.

[2]Lower consumers and higher consumers were separated by the sex-specific median among consumers, i.e., 17.44 mg/day in men and 19.00 mg/day in women.

[3]*P* values for crude comparison between the 3 categories of sweetener intake by ANOVA or χ^2 test as appropriate.

[4]Available for 88,618 participants, categorised into high, moderate, and low categories according to International Physical Activity Questionnaire guidelines.

[5]Among menopausal women.

[6]Among non-menopausal women.

https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003950.t001

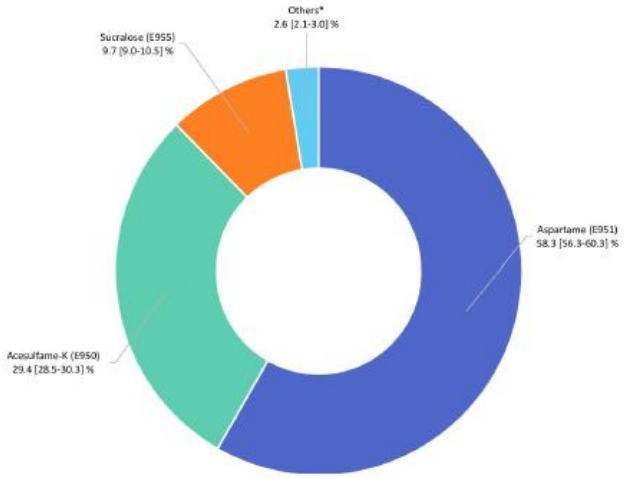


Fig 2. Relative contribution of each specific artificial sweetener to the total intake of artificial sweeteners (percentage), NutriNet-Santé, France, 2009–2021 (n = 102,865). *Cyclamates (E952), saccharin (E954), thaumatin (E957), neohesperidine dihydrochalcone (E959) steviol glycosides (E960), aspartame-acesulfame salt (E962).

https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003950.g002

breast, 403 prostate, and 2,023 obesity-related cancers). Average age at diagnosis was 59.5 ± 12.2 years.

Artificial sweetener intake was positively associated with the risk of overall cancer (HR for higher consumers versus non-consumers = 1.13 [95% CI 1.03 to 1.25], P-trend = 0.002)

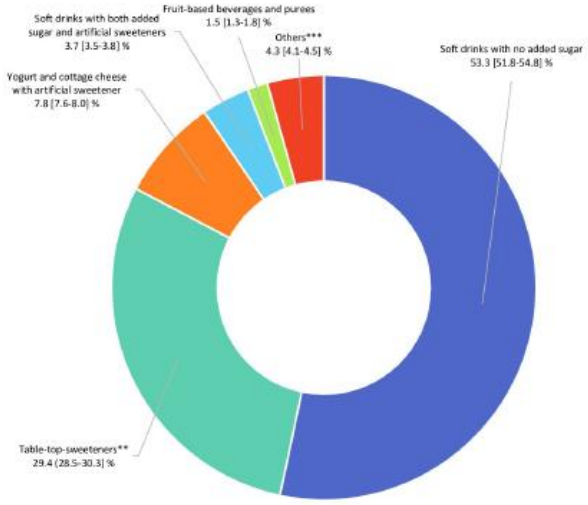


Fig 3. Relative contribution of each food group to the total intake of artificial sweeteners (percentage), NutriNet-Santé, France, 2009–2021 (n = 102,865). **Artificial sweeteners used as tablets, liquid, or powder, added by the participants in yogurts, hot drinks, etc., or for cooking. ***High-protein food substitutes, sugary foods, cookies, biscuits, cakes, pastries, breakfast cereals, sauces, savoury foods, and ultra-processed fish products.

https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003950.g003

(Table 2). In particular, higher cancer risks were observed for aspartame (HR = 1.15 [95% CI 1.03 to 1.28], $P = 0.002$) and acesulfame-K (HR = 1.13 [95% CI 1.01 to 1.26], $P = 0.007$). Increased risks were observed for breast cancer (HR = 1.22 [95% CI 1.01 to 1.48], $P = 0.036$, for aspartame) and obesity-related cancers (HR = 1.13 [95% CI 1.00 to 1.28], $P = 0.036$, for total artificial sweeteners, and HR = 1.15 [95% CI 1.01 to 1.32], $P = 0.026$, for aspartame). Overall, the same direction of association was observed in pre- and postmenopausal women (Table B in S1 Appendix). Heterogeneity tests showed no difference between pre- and postmenopausal models for total artificial sweeteners, aspartame, and acesulfame-K (P for heterogeneity = 0.440, 0.332, and 0.539, respectively). P for heterogeneity was 0.015 for sucralose, but associations with cancer risk were non-significant in both strata for this food additive, with a low number of consumers per strata. No association was found with prostate cancer (Table 2). Forest plots in Fig B in S1 Appendix present both minimally and fully adjusted associations, showing similar results. Results for competing risk analyses are presented in Result A in S1 Appendix.

Associations in the non-consumer versus consumer analyses (Table C in S1 Appendix) were consistent with those in the non-consumer versus lower and higher consumer analyses, and the heterogeneity tests performed revealed no difference between the two-category model and the three-category model (all $P > 0.05$). The comparison of the model with 3 categories of intake to the model with a linear trend across categories did not provide evidence of non-linearity ($P = 0.107$, 0.250, 0.348, and 0.437 for total artificial sweeteners, aspartame, acesulfame-K, and sucralose, respectively, for the overall cancer model). After adjustment for the total dose of artificial sweetener exposure, cancer risk did not differ between participants consuming 1, 2, or 3 different sweeteners ($P > 0.05$ for all 2-by-2 comparisons).

No interaction was detected for any cancer outcome between artificial sweetener exposures and BMI, nor between the 3 main artificial sweeteners (Table D in S1 Appendix).

We additionally investigated a 6-category composite variable, combining artificial sweetener and sugar intakes, which revealed increased cancer risk associated with both artificial sweetener and sugar intakes (Fig C and Table E in S1 Appendix). In particular, no difference was detected between the categories 'higher artificial sweetener consumption and sugar intake below the official recommended limit' and 'no artificial sweetener consumption and sugar intake exceeding the recommended limit' (Table F in S1 Appendix). Overall, results remained similar in all sensitivity analyses (Table G in S1 Appendix).

Discussion

Results from this large-scale population-based cohort study suggest a positive association between higher intake of artificial sweeteners (especially aspartame and acesulfame-K) and overall cancer risk. More specifically, aspartame intake was associated with increased breast and obesity-related cancers.

To our knowledge no previous cohort study has directly investigated the association between quantitative artificial sweetener intakes per se—distinguishing the different types of sweeteners, in the whole diet—and cancer risk. However, some proxies have been used. Aspartame intake from ASBs was assessed in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort [16], and no association with hematopoietic and brain cancers was revealed. Intakes through table-top sweeteners added by participants was additionally considered in 2 large-scale American cohorts (the Nurses' Health Study and the Health Professionals Follow-Up Study) [2] and in the Cancer Prevention Study II (CPS-II) Nutrition Cohort [39]. Results from these studies were conflicting; McCullough et al. found no associations with non-Hodgkin lymphoma in the CPS-II cohort [39]. In contrast, Schernhammer et al. [2], who adjusted their model for

Table 2. Association between total artificial sweetener, aspartame, acesulfame-K, and sucralose intakes (mg/day) and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2021 (n = 102,865)[1].

Cancer site	Exposure (mg/day)	Measure	Non-consumers	Lower consumers[2]	Higher consumers[2]	*P*-trend
All cancers	Total artificial sweeteners	Participants/incident cases	64,892/2,013	18,986/744	18,987/601	
		HR (95% CI)—minimally adjusted[3]	1	1.26 (1.16 to 1.37)	1.19 (1.08 to 1.30)	<0.001
		HR (95% CI)—fully adjusted[4]	1	1.14 (1.05 to 1.25)	1.13 (1.03 to 1.25)	0.002
	Aspartame	Participants/incident cases	74,169/2,309	14,345/572	14,351/477	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.21 (1.11 to 1.33)	1.18 (1.07 to 1.31)	<0.001
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	1.12 (1.02 to 1.23)	1.15 (1.03 to 1.28)	0.002
	Acesulfame-K	Participants/incident cases	67,662/2,096	17,601/766	17,602/496	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.22 (1.12 to 1.33)	1.19 (1.07 to 1.33)	<0.001
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	1.12 (1.03 to 1.22)	1.13 (1.01 to 1.26)	0.007
	Sucralose	Participants/incident cases	88,867/2,883	7,005/288	6,993/187	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.20 (1.06 to 1.35)	1.00 (0.86 to 1.17)	0.177
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	1.03 (0.91 to 1.17)	0.96 (0.82 to 1.12)	0.823
Breast cancer	Total artificial sweeteners	Participants/incident cases	49,349/556	15,681/229	15,681/194	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.23 (1.06 to 1.44)	1.16 (0.99 to 1.37)	0.019
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	1.11 (0.95 to 1.30)	1.16 (0.97 to 1.38)	0.064
	Aspartame	Participants/incident cases	56,721/647	11,999/176	12,000/156	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.17 (0.99 to 1.39)	1.18 (0.98 to 1.42)	0.031
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	1.09 (0.92 to 1.29)	1.22 (1.01 to 1.48)	0.036
	Acesulfame-K	Participants/incident cases	51,712/581	14,578/232	14,579/166	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.20 (1.03 to 1.40)	1.22 (1.00 to 1.49)	0.014
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	1.11 (0.95 to 1.30)	1.17 (0.96 to 1.43)	0.086
	Sucralose	Participants/incident cases	69,189/826	5,772/93	5,750/60	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.23 (0.99 to 1.52)	0.99 (0.76 to 1.30)	0.438
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	1.04 (0.84 to 1.30)	0.93 (0.71 to 1.22)	0.786
Prostate cancer	Total artificial sweeteners	Participants/incident cases	15,543/282	3,305/63	3,306/58	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.02 (0.78 to 1.34)	1.20 (0.90 to 1.59)	0.257
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	0.92 (0.70 to 1.22)	1.26 (0.94 to 1.68)	0.274
	Aspartame	Participants/incident cases	17,457/310	2,346/49	2,351/44	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.04 (0.77 to 1.41)	1.19 (0.86 to 1.64)	0.324
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	0.95 (0.70 to 1.30)	1.28 (0.91 to 1.79)	0.280
	Acesulfame-K	Participants/incident cases	16,108/288	3,023/76	3,023/39	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.13 (0.87 to 1.48)	1.25 (0.86 to 1.80)	0.184
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	1.06 (0.81 to 1.39)	1.18 (0.82 to 1.71)	0.365
	Sucralose	Participants/incident cases	19,678/365	1,233/25	1,243/13	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.02 (0.68 to 1.54)	0.99 (0.57 to 1.74)	0.967
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	0.86 (0.57 to 1.30)	1.01 (0.57 to 1.77)	0.699

(*Continued*)

Table 2. (Continued)

Cancer site	Exposure (mg/day)	Measure	Non-consumers	Lower consumers[2]	Higher consumers[2]	*P*-trend
Obesity-related cancers	Total artificial sweeteners	Participants/incident cases	64,892/1,232	18,986/433	18,987/358	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.20 (1.08 to 1.34)	1.17 (1.04 to 1.32)	0.001
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	1.08 (0.97 to 1.21)	1.13 (1.00 to 1.28)	0.036
	Aspartame	Participants/Incident cases	74,169/1,401	14,345/337	14,351/285	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.17 (1.04 to 1.31)	1.17 (1.03 to 1.33)	0.003
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	1.08 (0.96 to 1.22)	1.15 (1.01 to 1.32)	0.026
	Acesulfame-K	Participants/Incident cases	67,662/1,275	17,601/457	17,602/291	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.18 (1.05 to 1.31)	1.17 (1.02 to 1.35)	0.004
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	1.09 (0.97 to 1.22)	1.13 (0.97 to 1.30)	0.064
	Sucralose	Participants/Incident cases	88,867/1,756	7,005/167	6,993/100	
		HR (95% CI)—minimally adjusted	1	1.14 (0.97 to 1.33)	0.90 (0.73 to 1.11)	0.899
		HR (95% CI)—fully adjusted	1	0.98 (0.84 to 1.16)	0.87 (0.71 to 1.07)	0.230

[1]Median follow-up times for all, breast, prostate, and obesity-related cancers were, respectively, 7.7, 7.6, 8.0, and 7.7 years. Person-years were, respectively, 708,905, 551,803, 157,102, and 708,905.

[2]The sex-specific cutoffs between higher and lower consumers were 17.44 mg/day in men and 19.00 mg/day in women for total artificial sweeteners, 14.45 mg/day in men and 15.39 mg/day in women for aspartame, 5.06 mg/day in men and 5.50 mg/day in women for acesulfame-K, and 3.46 mg/day in men and 3.43 mg/day in women for sucralose.

[3]Minimally adjusted models were adjusted for age (time scale) and sex (except for breast and prostate cancer).

[4] Fully adjusted multivariable Cox proportional hazards models (main model) were adjusted for age (time scale), sex (except for breast and prostate cancer), BMI (continuous, kg/m^2), height (continuous, cm), percentage 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), number of smoked cigarettes in pack-years (continuous), educational level (categorical: less than high school degree, ≤2 years after high school degree, >2 years after high school degree), number of 24-hour dietary records (continuous), family history of cancer (categorical: yes, no), prevalent diabetes (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/day), and daily intakes (continuous, g/day) of alcohol, sodium, saturated fatty acids, fibre, sugar, fruit and vegetables, whole-grain foods, and dairy products. Breast cancer models were also adjusted for age at menarche (categorical: <12 years old, ≥12 years old), age at first child (categorical: no child, <30 years, ≥30 years), 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 sweetener intake other than the one studied.

https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003950.t002

various additional dietary factors, found increased risks among male participants for non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma. Other studies did not investigate artificial sweeteners but the whole group of ASBs in millilitres or servings per day. A recent systematic review and meta-analysis of sweetened beverages and risk of cancer at different sites [40] stressed the lack of studies on ASBs and cancer risk except for pancreatic cancer, for which they found a positive, although non-significant, association. Likewise, previous analyses of the NutriNet-Santé cohort did not detect an association between ASBs and cancer risk [41], suggesting that measurements of ASBs might be inadequate to accurately characterise the overall dietary exposure to artificial sweeteners. However, ASBs have recently been investigated within the Melbourne Collaborative Cohort Study, revealing a positive association with cancers not related to obesity [42] but not with obesity-related cancers [43]. Evaluating sweetener intake through ASBs might not be sufficient since many other foods are also vectors of artificial sweeteners (e.g., breakfast cereals, yogurts, ice creams, and table-top sweeteners). Several case–control studies have analysed associations between artificial sweeteners or ASBs and different cancer locations, as recently meta-analysed [44–46]. Although these studies bring interesting pieces of evidence, potentially strong reverse causality bias with this type of design limits the interpretability of these studies. It is therefore more appropriate to rely on large-scale prospective

studies when available. Several randomized control trials have tested the effect of artificial sweeteners on health parameters such as body weight, BMI, glycaemic control, and eating behaviour [7]. But none, to our knowledge, has considered cancer as a primary or secondary outcome. In a previous publication, we showed that sugar intake was also associated with increased overall (HR for quartile 4 versus quartile 1 = 1.17 [95% CI 1.00 to 1.37], $P = 0.02$) and breast (HR for quartile 4 versus quartile 1 = 1.51 [95% CI 1.14 to 2.00], $P = 0.001$) cancers in this cohort [47]. In the present study, the fact that no difference was detected between the categories 'higher artificial sweetener consumption and sugar intake below the official recommended limit' and 'no artificial sweetener consumption and sugar intake exceeding the recommended limit' suggests that artificial sweeteners and excessive sugar intake may be equally associated with cancer risk.

On the one hand, obesity is a recognised risk factor for many cancers [35]. On the other hand, although it remains unclear, associations between artificial sweetener intake and weight gain have been suggested [8,10,48–51]. Thus, we investigated the associations between artificial sweetener intake and the risk of obesity-related cancers. The positive associations observed suggest that part of this relationship may be driven by overweight-related metabolic disturbances. However, the associations between artificial sweetener intake and cancer risk observed in this study are not entirely explained by weight-gain-related mechanisms, since the models were adjusted for baseline BMI and weight gain during follow-up. Other mechanisms could be involved. Carcinogenicity of artificial sweeteners has long been suspected based on in vitro and in vivo experimental results. Although results from animal studies remain controversial [52–54], some results obtained in rodent models suggested that aspartame was associated with higher risks of different cancers (lymphomas and leukaemias and hepatocellular and alveolar/bronchiolar carcinomas) [11] at dose levels comparable to those to which humans can be exposed. Although these findings have been controversial [55], additional data have been recently published supporting the original findings from the Ramazzini Institute regarding the identification of tumours [56]. This suggests the need for an updated evaluation of aspartame's carcinogenicity and ADI. Aspartame's toxicity has also been investigated in several in vitro studies [14,15], the results of which suggested its carcinogenicity [14], potentially through mechanisms related to inflammation, angiogenesis, promotion of DNA damage, and inhibition of apoptosis [15]. More recently, sucralose was shown to increase the risk of malignant tumours and hematopoietic neoplasia in mice [17]. An in vivo study found that acesulfame-K and saccharin elicited even more DNA damage than aspartame [13]. Lastly, Suez et al. revealed findings implicating non-caloric artificial sweeteners (saccharin, sucralose, and aspartame) in the modification of gut microbiota (induction of dysbiosis and glucose intolerance in mice and in healthy humans) [57], which in turn might be involved in the development of some cancers [58].

Beyond its longitudinal design and large sample size, one major strength of our study is its detailed assessment of exposure to artificial sweeteners at the individual level [30]. The repeated 24-hour dietary records allowed us to collect precise information on the consumption of industrial products, including their commercial brands/names. These consumption data were merged with data from several large composition databases and results from thousands of laboratory assays in food matrixes. Also, dynamic matching with the date of consumption was used to select the most appropriate composition data, which reduced potential bias due to reformulations. Thus, total artificial sweetener intake through sources other than just ASBs 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 were more likely to be women, to have higher educational and socio-professional levels, to have health-conscious behaviours (diet and lifestyle) [59], and to

be older on average (while artificial sweetener intake is lower in older individuals). This could contribute to explaining the relatively lower intake levels of artificial sweeteners compared to those described in the literature for national studies (e.g., for aspartame, 0.53/0.40 for women/men in NutriNet-Santé, compared to 0.81/1.08 estimated in simulations for the French population) [4,60]. This suggests that the associations with cancer risk observed among NutriNet-Santé participants may underestimate what would be observed in the general population with a broader range of exposure. In particular, the absence of a relationship between sucralose and cancer risk in this study should be considered with caution since exposure to sucralose was very low compared to the exposures for aspartame and acesulfame-K. However, differences in exposure estimates may also be due to more precise assessment at the individual level in the present study than in simulation studies based on average information for generic product categories. Second, the limited number of cases prevented us from studying associations for other cancer sites (e.g., pancreatic, ovarian, endometrial, kidney, liver, and bladder) than the main ones presented here. Lastly, causal links cannot 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 analysis models limited this risk. To assess the causal association between cancer incidence and the intake of artificial sweeteners and sugar, genetic markers linked with sweet taste preference (e.g., the rs838133 variant of hepatokine fibroblast growth factor 21 [61]) could be integrated into a polygenic score that could be used as part of a Mendelian randomization study.

This large-scale population-based cohort study suggests associations between artificial sweeteners, especially aspartame and acesulfame-K, and cancer risk, more specifically breast and obesity-related cancers. These results need to be replicated in other large-scale cohorts, and underlying mechanisms clarified by experimental studies. Artificial sweeteners are present in many food and beverage brands worldwide [3] and are consumed by millions of citizens and patients daily. Our findings do not support the use of artificial sweeteners as safe alternatives for sugar in foods or beverages and provide important and novel information to address the controversies about their potential adverse health effects. These results are particularly relevant in the context of the ongoing in-depth re-evaluation of artificial sweeteners by EFSA and other agencies globally.

Supporting information

S1 STROBE-nut Checklist.
(DOCX)

S1 Appendix. Supplementary material. Method A: Methodology for identification of energy under-reporting and validation studies for the 24-hour web-based dietary records. Fig A: Proportional hazards assumption testing using rescaled Schoenfeld-type residuals for the association between total artificial sweetener intake and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2021 (n = 102,865). Method B: Multiple imputation by chained equations. Table A: Number of participants in each combination of artificial sweetener consumption for aspartame, acesulfame-K, and sucralose (non-consumers, consumers of 1 type of artificial sweetener, consumers of 2 types, and consumers of 3 types), NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2021 (n = 102,865). Table B: Associations between total artificial sweetener, acesulfame-K, aspartame, and sucralose intakes (mg/day) and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2021 (n = 80,711). Fig B: Forest plots presenting the minimally adjusted and fully adjusted associations between total artificial sweetener, aspartame, acesulfame-K, and sucralose intakes (mg/day) and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2021 (n = 102,865). Result A: Results from competing risk

analyses (cause-specific Cox proportional hazards models). Table C: Association between total artificial sweetener, aspartame, acesulfame-K, and sucralose intakes (mg/day) and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2021 (n = 102,865)—consumers versus non-consumers. Table D: Interaction tests for BMI and between the 3 main artificial sweeteners (aspartame, acesulfame-K, and sucralose) for all studied outcomes. Fig C: Cancer risk associated with combined artificial sweetener and sugar intakes, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2021 (n = 102,865). Table E: Overall cancer risk associated with combined artificial sweetener and sugar intakes: 2-by-2 comparisons across categories, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2021 (n = 102,865). Table F: Focus on the comparisons of cancer risk for participants with higher artificial sweetener consumption/lower sugar intake versus participants with no artificial sweetener consumption/higher sugar intake, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2021 (n = 102,865). Table G: Association between artificial sweetener intake (mg/day) and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009–2021 (n = 102,865)—sensitivity analyses.
(DOCX)

Acknowledgments

We thank Thi Hong Van Duong, Régis Gatibelza, Jagatjit Mohinder, and Aladi Timera (computer scientists); Julien Allegre, Nathalie Arnault, Laurent Bourhis, and Nicolas Dechamp (data manager/statisticians); Sandrine Kamdem (health event validator); and Maria Gomes (Nutrinaute support) for their technical contribution to the NutriNet-Santé study and Professor Raphaël Porcher for his help and expertise in biostatistics.

We thank all the volunteers of the NutriNet-Santé cohort.

Author Contributions

Conceptualization: Charlotte Debras, Mathilde Touvier.

Data curation: Charlotte Debras.

Formal analysis: Charlotte Debras.

Funding acquisition: Mathilde Touvier.

Investigation: Charlotte Debras.

Methodology: Eloi Chazelas, Bernard Srour, Inge Huybrechts, Mathilde Touvier.

Project administration: Nathalie Druesne-Pecollo, Mathilde Touvier.

Resources: Eloi Chazelas, Fabien Szabo de Edelenyi, Cédric Agaësse, Alexandre De Sa, Rebecca Lutchia, Stéphane Gigandet.

Software: Eloi Chazelas, Younes Esseddik.

Supervision: Mathilde Touvier.

Validation: Eloi Chazelas, Bernard Srour, Inge Huybrechts, Chantal Julia, Emmanuelle Kesse-Guyot, Benjamin Allès, Valentina A. Andreeva, Pilar Galan, Serge Hercberg, Mélanie Deschasaux-Tanguy, Mathilde Touvier.

Writing – original draft: Charlotte Debras.

References

1. World Health Organization. Guideline: sugars intake for adult and children. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2022 Mar 2]. https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028.

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. Am J of Clin Nutr. 2012; 96:1419–28. https://doi.org/10.3945/ajcn.111.030833 PMID: 23097267
3. Open Food Facts. 2020 [cited 2020 Oct 22]. https://world.openfoodfacts.org/discover.
4. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Evaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses. Maisons-Alfort: Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail; 2015 [cited 2022 Mar 2]. https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0161Ra.pdf.
5. Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives. EUR-Lex; 2013 [cited 2022 Mar 2]. http://data.europa.eu/eli/reg/2011/1129/2013-11-21.
6. European Food Safety Authority. Outcome of the public consultation on a draft protocol for the assessment of hazard identification and characterisation of sweeteners. EFSA Supporting Publications. 2020; 17:1803E. https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2020.EN-1803
7. Toews I, Lohner S, de Gaudry DK, 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. https://doi.org/10.1136/bmj.k4718 PMID: 30602577
8. Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The impact of artificial sweeteners on body weight control and glucose homeostasis. Front Nutr. 2021; 7:598340. https://doi.org/10.3389/fnut.2020.598340 PMID: 33490098
9. 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. Obes Rev. 2020; 21:e13020. https://doi.org/10.1111/obr.13020 PMID: 32216045
10. 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; 189:E929–39. https://doi.org/10.1503/cmaj.161390 PMID: 28716847
11. Soffritti M, Padovani M, Tibaldi E, Falcioni L, Manservisi F, Belpoggi F. The carcinogenic effects of aspartame: the urgent need for regulatory re-evaluation. Am J Ind Med. 2014; 57:383–97. https://doi.org/10.1002/ajim.22296 PMID: 24436139
12. Landrigan PJ, Straif K. Aspartame and cancer—new evidence for causation. Environ Health. 2021; 20:42. https://doi.org/10.1186/s12940-021-00725-y PMID: 33845854
13. Bandyopadhyay A, Ghoshal S, Mukherjee A. Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin. Drug Chem Toxicol. 2008; 31:447–57. https://doi.org/10.1080/01480540802390270 PMID: 18850355
14. 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; 12:3600. https://doi.org/10.3390/nu12123600 PMID: 33255204
15. Alleva R, Borghi B, Santarelli L, Strafella E, Carbonari D, Bracci M, et al. In vitro effect of aspartame in angiogenesis induction. Toxicol In Vitro. 2011; 25:286–93. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2010.09.002 PMID: 20837131
16. 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; 15:1654–9. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0203 PMID: 16985027
17. 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; 22:7–17. https://doi.org/10.1080/10773525.2015.1106075 PMID: 27078173
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; 10:242. https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-242 PMID: 20459807
19. 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:e152. https://doi.org/10.2196/jmir.2575 PMID: 23928492
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; 25:287–96. https://doi.org/10.1007/s10654-010-9433-9 PMID: 20191377

21. 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; 35:1381–95. https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB PMID: 12900694

22. 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; 56:407–17. https://doi.org/10.1007/s00038-011-0257-5 PMID: 21538094

23. Hercberg S, Galan P, Touvier M, Méjean C, Kesse E, Fezeu LK, et al. The Nutrinet-Santé study: a web-based prospective cohort study of the relationship between nutrition and health and of dietary patterns and nutritional status predictors. Paris: Nutritional Epidemiology Research Unit; 2009 [cited 2022 Mar 2]. https://info.etude-nutrinet-sante.fr/upload/siteinfo/files/ck/files/protocole%20general%20en%20anglais%20NutriNet_Aug2013_EM_03_09_13.pdf.

24. 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; 31:158–64.

25. Unité de Recherche en Épidémiologie Nutritionnelle (Bobigny). Table de composition des aliments, Etude NutriNet-Santé. Paris: Les Éditions INSERM/Economica; 2013.

26. 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. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801376 PMID: 11033980

27. 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. Br J Nutr. 2011; 105:1055–64. https://doi.org/10.1017/S0007114510004617 PMID: 21080983

28. 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; 113:953–62. https://doi.org/10.1017/S0007114515000057 PMID: 25772032

29. 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; 116:427–38. https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.09.017 PMID: 26522988

30. Chazelas E, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, Agaësse C, De Sa A, et al. Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort. Sci Rep. 2021; 11:19680. https://doi.org/10.1038/s41598-021-98496-6 PMID: 34608173

31. Oqali. About Oqali. 2020 [cited 2020 Oct 22]. https://www.oqali.fr/oqali_eng/.

32. Mintel. Analytics: products. London: Mintel; 2020 [cited 2020 Oct 22]. https://www.gnpd.com/sinatra/anonymous_frontpage/.

33. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. General standard for food additives. CODEX STAN 192–1995. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2019 [cited 2022 Mar 2]. https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXS%2B192-1995%252FCXS_192e.pdf.

34. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems. Geneva: World Health Organization; 2011.

35. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, Continuous Update Project. Recommendations and public health and policy implications. London: World Cancer Research Fund; 2018.

36. 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 Cancer J Clin. 2018; 68:394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492 PMID: 30207593

37. 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; 338:b2393. https://doi.org/10.1136/bmj.b2393 PMID: 19564179

38. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Actualisation des repères du PNNS: établissement de recommandations d'apport en sucres. Maisons-Alfort: Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail; 2016.

39. 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; 144:2041–9. https://doi.org/10.3945/jn.114.197475 PMID: 25342696

40. 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; 13:516. https://doi.org/10.3390/nu13020516 PMID: 33557387

41. Chazelas E, Srour B, Desmetz E, Kesse-Guyot E, Julia C, Deschamps V, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. BMJ. 2019; 366:l2408. https://doi.org/10.1136/bmj.l2408 PMID: 31292122

42. 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. Int J Cancer. 2020; 146:3329–34. https://doi.org/10.1002/ijc.32772 PMID: 31693185

43. 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. https://doi.org/10.1017/S1368980017002555 PMID: 29463332

44. Marinovich M, Galli CL, Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Aspartame, low-calorie sweeteners and disease: regulatory safety and epidemiological issues. Food Chem Toxicol. 2013; 60:109–15. https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.040 PMID: 23891579

45. Liu L, Zhang P, Wang Y, Cui W, Li D. The relationship between the use of artificial sweeteners and cancer: a meta-analysis of case–control studies. Food Sci Nutr. 2021; 9:4589–97. https://doi.org/10.1002/fsn3.2395 PMID: 34401106

46. Tepler A, Hoffman G, Jindal S, Narula N, Shah SC. Intake of artificial sweeteners among adults is associated with reduced odds of gastrointestinal luminal cancers: a meta-analysis of cohort and case-control studies. Nutr Res. 2021; 93:87–98. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.07.007 PMID: 34461350

47. Debras C, Chazelas E, Srour B, Kesse-Guyot E, Julia C, Zelek L, et al. Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. Am J Clin Nutr. 2020; 112:1267–79. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa246 PMID: 32936868

48. Qin P, Li Q, Zhao Y, Chen Q, Sun X, Liu Y, et al. Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Epidemiol. 2020; 35:655–71. https://doi.org/10.1007/s10654-020-00655-y PMID: 32529512

49. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies123. Am J Clin Nutr. 2014; 100:765–77. https://doi.org/10.3945/ajcn.113.082826 PMID: 24944060

50. Davidson TL, Martin AA, Clark K, Swithers SE. Intake of high-intensity sweeteners alters the ability of sweet taste to signal caloric consequences: implications for the learned control of energy and body weight regulation. Q J Exp Psychol (Hove). 2011; 64:1430–41. https://doi.org/10.1080/17470218.2011.552729 PMID: 21424985

51. de Matos Feijó F, Ballard CR, Foletto KC, Batista BAM, Neves AM, Ribeiro MFM, et al. Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. Appetite. 2013; 60:203–7. https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.10.009 PMID: 23088901

52. Haighton L, Roberts A, Walters B, Lynch B. Systematic review and evaluation of aspartame carcinogenicity bioassays using quality criteria. Regul Toxicol Pharmacol. 2019; 103:332–44. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.01.009 PMID: 29339245

53. Shibui Y, Fujitani S, Iwata H, Lynch B, Roberts A. Histological analyses of the Ishii (1981) rat carcinogenicity study of aspartame and comparison with the Ramazzini Institute studies. Regul Toxicol Pharmacol. 2019; 102:23–9. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.12.010 PMID: 30572082

54. Paolini M, Vivarelli F, Sapone A, Canistro D. Aspartame, a bittersweet pill. Carcinogenesis. 2017; 38:1249–50. https://doi.org/10.1093/carcin/bgw025 PMID: 26912665

55. Gift JS, Caldwell JC, Jinot J, Evans MV, Cote I, Vandenberg JJ. Scientific considerations for evaluating cancer bioassays conducted by the Ramazzini Institute. Environ Health Perspect. 2013; 121:1253–63. https://doi.org/10.1289/ehp.1306661 PMID: 24045135

56. 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; 122:151548. https://doi.org/10.1016/j.acthis.2020.151548 PMID: 32622430

57. 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; 514:181–6. https://doi.org/10.1038/nature13793 PMID: 25231862

58. 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; 29:1856–68. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0288 PMID: 32727720

59. 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. J Epidemiol Community Health. 2015; 69:893–8. https://doi.org/10.1136/jech-2014-205263 PMID: 25832451

60. 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; 10:357. https://doi.org/10.3390/nu10030357 PMID: 29543782

61. Søberg S, Sandholt CH, Jespersen NZ, Toft U, Madsen AL, von Holstein-Rathlou S, et al. FGF21 is a sugar-induced hormone associated with sweet intake and preference in humans. Cell Metab. 2017; 25:1045–53. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.009 PMID: 28467924

Online Supplementary Material

Artificial sweeteners and cancer risk: results from the NutriNet-Santé population-based cohort study

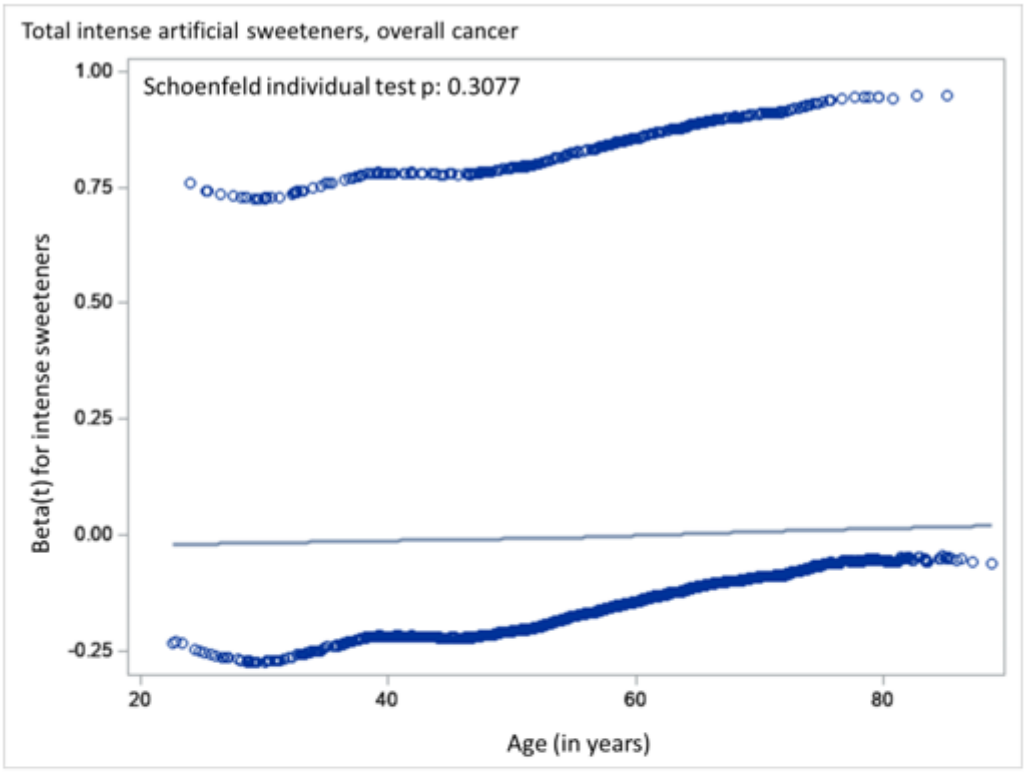
Charlotte Debras[1,2*], Eloi Chazelas[1,2], Bernard Srour[1,2], Nathalie Druesne-Pecollo[1,2], Younes Esseddik[1], Fabien Szabo de Edelenyi[1], Cédric Agaësse[1], Alexandre De Sa[1], Rebecca Lutchia[1], Stéphane Gigandet[4], Inge Huybrechts[2,5], Chantal Julia[1,3], Emmanuelle Kesse-Guyot[1,2], Benjamin Allès[1], Valentina A Andreeva[1], Pilar Galan[1,2], Serge Hercberg[1,2,3], Mélanie Deschasaux-Tanguy[1,2], Mathilde Touvier[1,2]

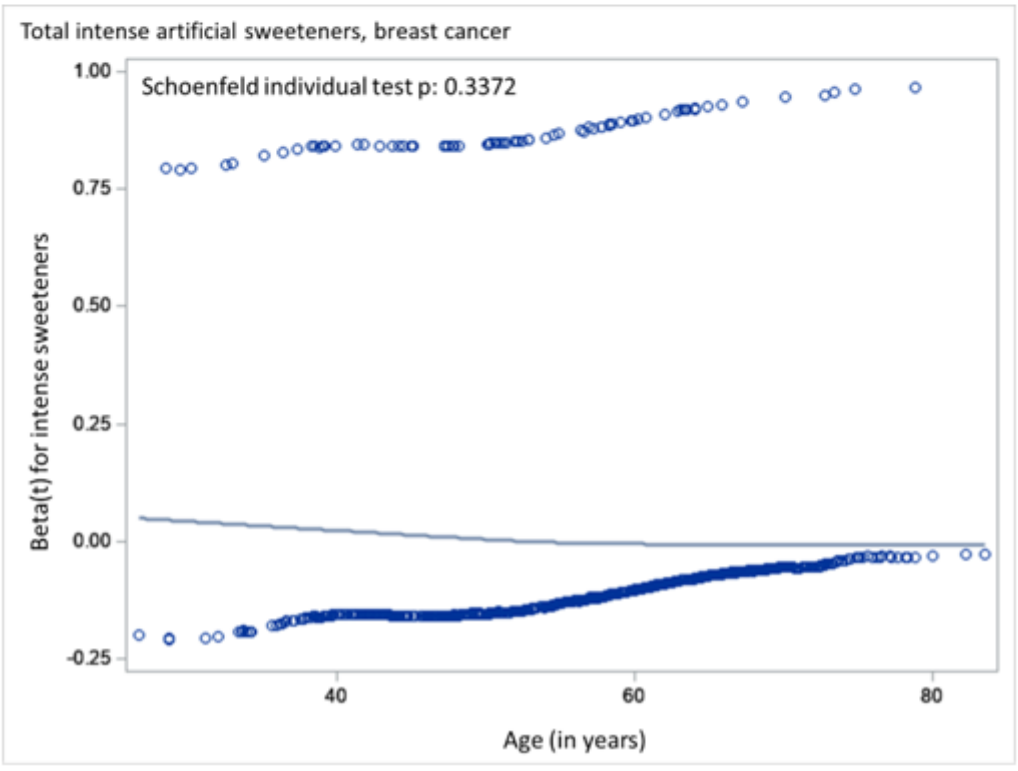
*c.debras@eren.smbh.univ-paris13.fr

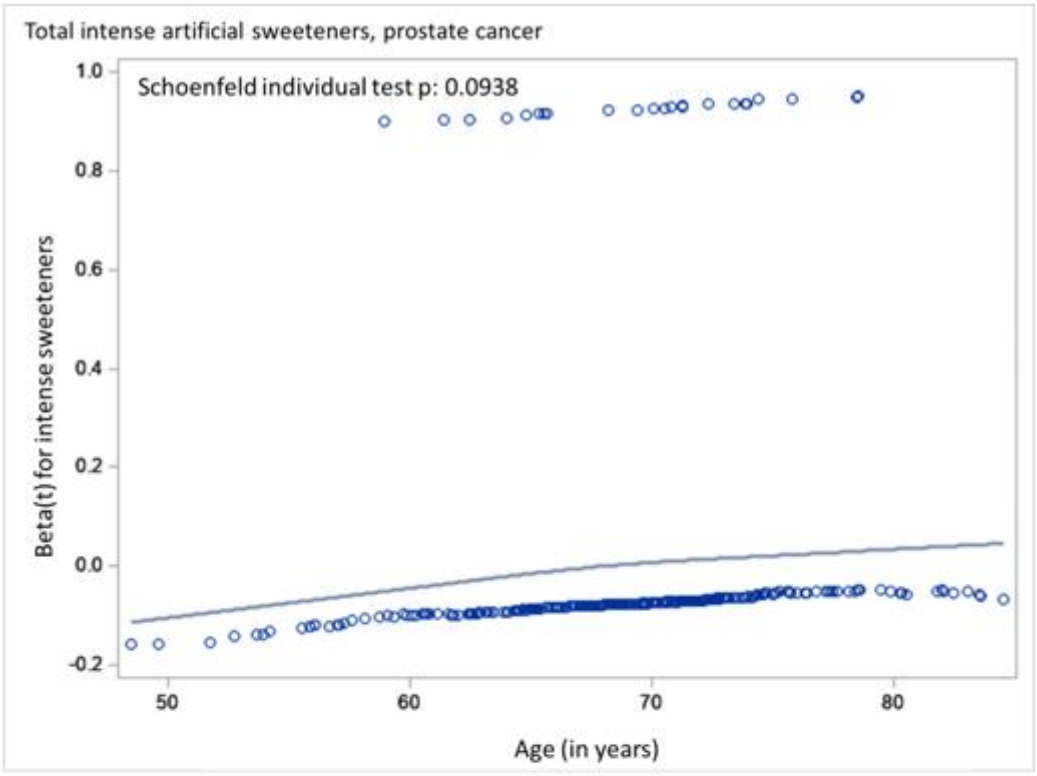
Method A: Methodology for identification of under-energy reporting and validation studies for the 24h web-based dietary records

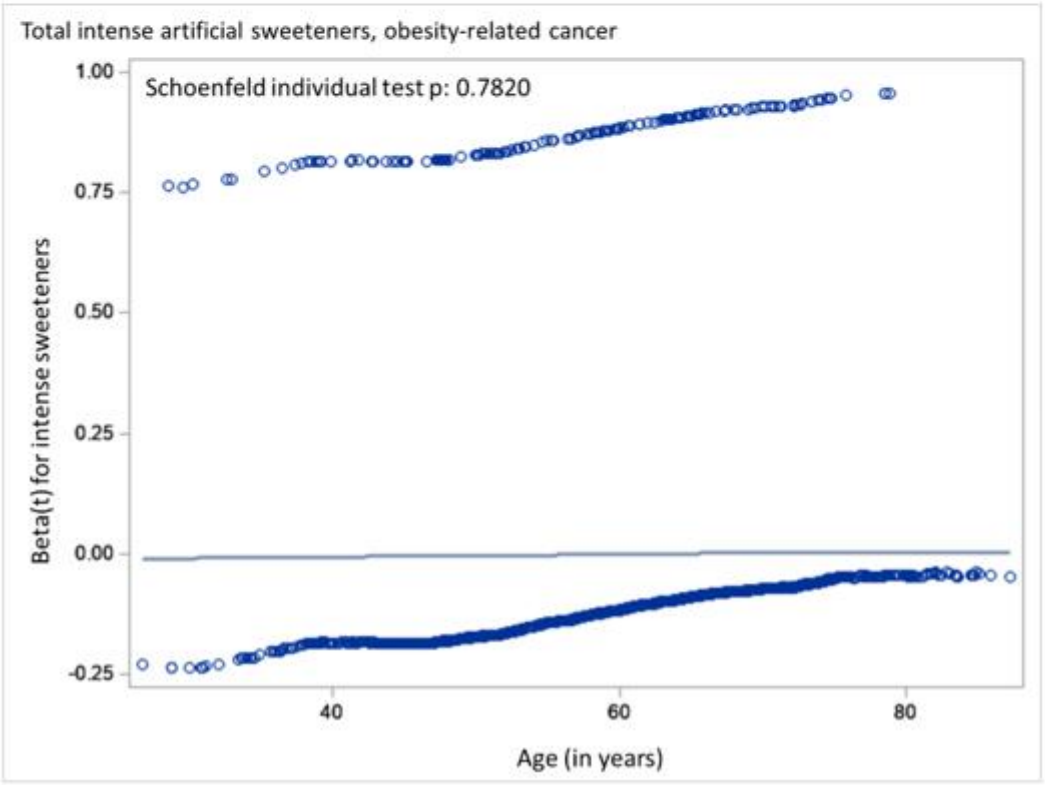
Energy under-reporting was identified using Black's method (1,2) based on the original method developed by Goldberg et al. (3), relying on the hypothesis that energy expenditure and intake, when weight is stable, are equal. Black's equations are based on an estimate of the person's basal metabolic rate (BMR) calculated via Schofield's equations (4) 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/intervariabilities 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 this study 18,818 participants (corresponding to 14.7% of the subjects) were considered as under-energy reporters and were excluded from the study. This proportion of under-reporters is common, for instance in the nationally representative INCA 3 study conducted in 2016 by the French Food Safety Agency (5) 18% of adults participants were identified as under-reporters using the Black method.

Figure A: Proportional hazard assumption testing using rescaled Schoenfeld-type residuals for the association between total artificial sweetener intakes and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n =102,865)






Total intense artificial sweeteners, prostate cancer
Schoenfeld 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
Schoenfeld 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)

Method B: Multiple Imputation by Chained Equations

Missing values for covariates were handled using the Multiple Imputation by Chained Equations (MICE) method (6) (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 (<0.01%), age at menarche (0.73%), number of biological children (<0.01%), menopausal status (0.55%), age at menopause (0.02%) and hormonal treatment for menopause (0.73%).

Table A: Number of participants in each combination of artificial sweetener consumption for aspartame, acesulfame-K and sucralose (non-consumers, consumers of one type of artificial sweetener, consumers of two types, consumers of three types), NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n =102,865)

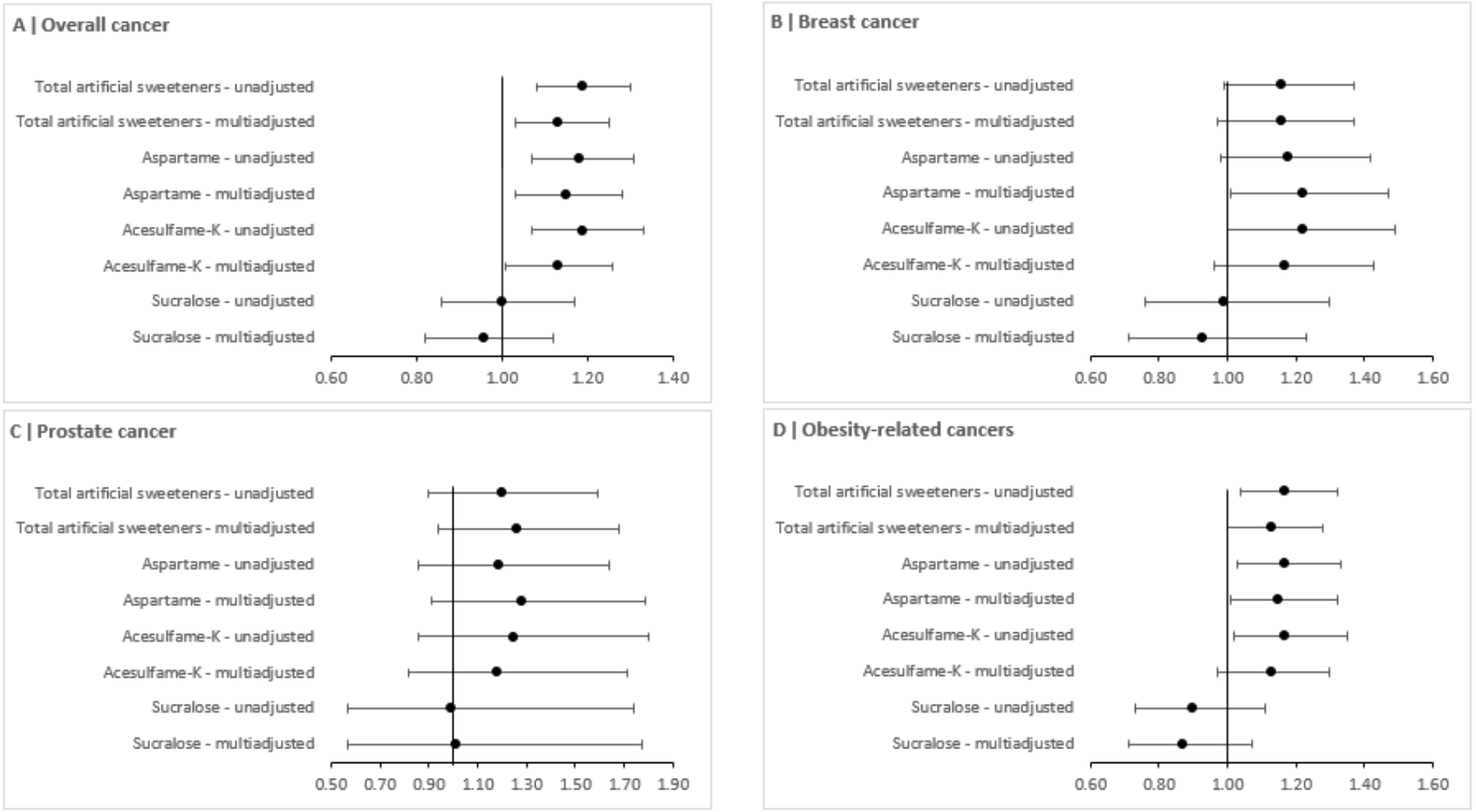
	n	%
No aspartame, acesulfame-K or sucralose	67,074	65.21
Aspartame only	117	0.11
Acesulfame-K only	365	0.35
Sucralose only	468	0.45
Aspartame + Acesulfame-K	21,309	20.72
Aspartame + Sucralose	0	0
Acesulfame-K + Sucralose	6260	6.09
Aspartame + Acesulfame-K + Sucralose	7272	7.07

Table B: Associations between total 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 = 80,711)[1]

	Exposure (mg/d)		Non-consumers	Consumers	*P*	Non-consumers	Lower-consumers[2]	Higher-consumers[2]	*P*-trend
Premenopausal breast cancer	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	36,909 / 221	24,433 / 174		36,909 / 221	12,216 / 91	12,217 / 83	
		HR (95% CI)	1	1.12 (0.91 to 1.38)	0.299	1	1.09 (0.84 to 1.40)	1.15 (0.89 to 1.50)	0.267
	Aspartame	Participants / Incident cases	42,721 / 261	18,621 / 134		42,721 / 261	9,321 / 73	9,300 / 61	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.86 to 1.35)	0.507	1	1.08 (0.83 to 1.42)	1.07 (0.79 to 1.46)	0.564
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	38,733 / 231	22,609 / 164		38,733 / 231	11,304 / 97	11,305 / 67	
		HR (95% CI)	1	1.14 (0.91 to 1.43)	0.255	1	1.17 (0.91 to 1.51)	1.07 (0.78 to 1.48)	0.441
	Sucralose	Participants / Incident cases	52,333 / 320	9,009 / 75		52,333 / 320	4,565 / 45	4,444 / 30	
		HR (95% CI)	1	1.26 (0.97 to 1.64)	0.089	1	1.30 (0.94 to 1.79)	1.20 (0.81 to 1.78)	0.144
Postmenopausal breast cancer	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	18,019 / 335	10,675 / 249		18,019 / 335	5,337 / 125	5,338 / 124	
		HR (95% CI)	1	1.14 (0.96 to 1.36)	0.126	1	1.09 (0.89 to 1.35)	1.20 (0.97 to 1.50)	0.087
	Aspartame	Participants / Incident cases	20,405 / 386	8,289 / 198		20,405 / 386	4,144 / 100	4,145 / 98	
		HR (95% CI)	1	1.18 (0.98 to 1.42)	0.075	1	1.13 (0.91 to 1.42)	1.24 (0.98 to 1.57)	0.060
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	18,610 / 350	10,084 / 234		18,610 / 350	5,042 / 120	5,042 / 114	
		HR (95% CI)	1	1.12 (0.93 to 1.34)	0.241	1	1.09 (0.88 to 1.35)	1.15 (0.91 to 1.47)	0.211
	Sucralose	Participants / Incident cases	24,725 / 506	3,969 / 78		24,725 / 506	1,984 / 39	1,985 / 39	
		HR (95% CI)	1	0.82 (0.64 to 1.06)	0.126	1	0.78 (0.56 to 1.08)	0.88 (0.63 to 1.23)	0.209

[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 premenopausal breast and postmenopausal breast cancers were, respectively, 7.4 and 8.6 y. Person-years were, respectively, 403,869 and 228,372.
Multivariable Cox proportional hazard models were adjusted for (= main model) age (time-scale), sex (except for breast and prostate), BMI (continuous, kg/m^2), 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), fibre 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 sweetener intake other than the one studied.
[2]Sex specific cut-offs among consumers of artificial sweeteners were 19.00 mg/d in women (20.17 and 15.43 mg/d, among premenopausal and postmenopausal women, respectively).
Sex specific cut-offs among consumers of aspartame were 15.39 mg/d in women (16.44 and 12.16 mg/d, among premenopausal and postmenopausal women, respectively).
Sex specific cut-offs among consumers of acesulfame-K were 5.50 mg/d in women (6.71 and 3.57 mg/d, among premenopausal and postmenopausal women, respectively).
Sex specific cut-offs among consumers of sucralose were 3.43 mg/d in women (3.44 and 2.71 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 artificial sweeteners, acesulfame-K, aspartame and sucralose intakes compared with non-consumers were, respectively, 0.69 (0.43 to 1.11), P-trend = 0.1, 0.81 (0.49 to 1.32), P-trend = 0.3, 0.84 (0.52 to 1.36), P-trend = 0.4, and 0.82 (0.40 to 1.70), P-trend = 0.8. Cause-specific HRs (95% CIs) for all cancers except premenopausal breast in the third tertile of artificial sweeteners, acesulfame-K, aspartame and sucralose intakes compared with non-consumers were, respectively, 1.02 (0.83 to 1.25), P-trend = 0.5, 1.05 (0.85 to 1.30), P-trend = 0.4, 1.11 (0.89 to 1.37), P-trend = 0.2, and 0.84 (0.62 to 1.15), P-trend = 0.3.
P for Heterogeneity tests between pre and postmenopausal models = 0.440 for total artificial sweeteners, 0.332 for aspartame, 0.359 for acesulfame-K and 0.015 for sucralose.

Figure B: Forest plots presenting the minimally-adjusted[1] and fully adjusted[2] associations between total artificial sweeteners, aspartame, acesulfame-K and sucralose intakes (mg/d) and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 102,865)



[1] Adjusted for age (time-scale) and sex only.

[2] Adjusted for age (time-scale), sex (except for breast and prostate), BMI, height, weight gain during follow-up, physical activity, smoking status, number of smoked cigarettes in pack-years, educational level, number of 24h dietary records, family history of cancer, prevalent diabetes, energy intake without alcohol, alcohol, sodium, saturated fatty acids, fibre, sugar, fruit and vegetable, whole-grain foods, dairy products. All models were mutually adjusted for artificial sweetener intake other than the one studied. Breast cancer models were also adjusted for age at menarche, age at first child, number of biological children, baseline menopausal status, oral contraceptive use at baseline and during follow-up, and hormonal treatment for menopause at baseline and during follow-up.

Result A: Results from competing risk analyses (cause-specific Cox proportional hazard models)

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 to 1.39), P-trend = 0.4, 1.15 (0.88 to 1.49), P-trend = 0.09, 1.02 (0.76 to 1.37), P-trend = 0.4, and 0.92 (0.61 to 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 to 1.22), P-trend = 0.09, 1.10 (0.95 to 1.27), P-trend = 0.04, 1.09 (0.94 to 1.26), P-trend = 0.08, and 0.91 (0.73 to 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 to 1.25), P-trend = 0.008, 1.16 (1.02 to 1.31), P-trend = 0.002, 1.15 (1.02 to 1.31), P-trend = 0.005, and 0.95 (0.79 to 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 to 1.32), P-trend = 0.02, 1.16 (0.99 to 1.37), P-trend = 0.02, 1.15 (0.98 to 1.36), P-trend = 0.02, and 1.12 (0.90 to 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 artificial sweeteners, acesulfame-K, aspartame and sucralose intakes compared with non-consumers were, respectively, 1.09 (0.80 to 1.47), P-trend = 0.6, 1.24 (0.90 to 1.70), P-trend = 0.2, 1.20 (0.86 to 1.66), P-trend = 0.1, and 1.04 (0.66 to 1.66), P-trend = 0.8. Cause-specific HRs (95% CIs) for all cancers except postmenopausal breast in the third tertile of artificial sweeteners, acesulfame-K, aspartame and sucralose intakes compared with non-consumers were, respectively, 0.99 (0.82 to 1.19), P-trend = 0.9, 1.09 (0.91 to 1.32), P-trend = 0.5, 1.02 (0.83 to 1.26), P-trend = 0.6, and 0.95 (0.72 to 1.25), P-trend = 0.6.

Table C: Association between total artificial sweeteners, aspartame, acesulfame-K and sucralose intakes (mg/d) and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 102,865) – Consumers versus non-consumers[1]

Cancer site	Exposure (mg/d)		Non-consumers	Consumers	*P*-trend
All cancers	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	64,901 / 2013	37,976 / 1345	
		HR (95% CI)	1	1.14 (1.06 to 1.22)	<0.001
	Aspartame	Participants / Incident cases	74,179 / 2309	28,698 / 1049	
		HR (95% CI)	1	1.13 (1.05 to 1.23)	0.001
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	67,671 / 2096	35,206 / 1262	
		HR (95% CI)	1	1.12 (1.04 to 1.22)	0.003
	Sucralose	Participants / Incident cases	88,877 / 2883	14,000 / 475	
		HR (95% CI)	1	1.00 (0.91 to 1.11)	0.926
Breast cancer	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	49,358 / 556	31,363 / 423	
		HR (95% CI)	1	1.16 (0.94 to 1.43)	0.156
	Aspartame	Participants / Incident cases	56,721 / 647	24,000 / 332	
		HR (95% CI)	1	1.23 (0.99 to 1.53)	0.061
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	51,563 / 581	29,158 / 398	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.89 to 1.38)	0.338
	Sucralose	Participants / Incident cases	69,198 / 826	11,523 / 153	
		HR (95% CI)	1	0.85 (0.63 to 1.14)	0.267
Prostate cancer	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	15,543 / 282	6,613 / 121	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.85 to 1.31)	0.641
	Aspartame	Participants / Incident cases	17,458 / 310	4,698 / 93	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.84 to 1.37)	0.562
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	16,108 / 288	6,048 / 115	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.86 to 1.39)	0.460
	Sucralose	Participants / Incident cases	19,679 / 365	2,477 / 38	
		HR (95% CI)	1	0.91 (0.64 to 1.27)	0.572
Obesity-related cancers	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	64,901 / 1232	37,976 / 791	
		HR (95% CI)	1	1.10 (1.01 to 1.21)	0.038
	Aspartame	Participants / Incident cases	74,179 / 1401	28,698 / 622	
		HR (95% CI)	1	1.11 (1.01 to 1.23)	0.036
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	67,671 / 1275	35,206 / 748	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.99 to 1.22)	0.064
	Sucralose	Participants / Incident cases	88,877 / 1756	14000 / 267	
		HR (95% CI)	1	0.94 (0.82 to 1.07)	0.367

[1]Median follow-up times for overall, breast, prostate and obesity-related cancers were, respectively, 7.7, 7.6, 8.0 and 7.7 y. Person-years were, respectively 708,905, 551,803, 157,102 and 708,905. 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, fibre, 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 sweetener intake other than the one studied.

Table D: Interaction tests for BMI and between the three main artificial sweeteners (aspartame, acesulfame-K and sucralose) for all studied outcomes

	Outcome	P-interaction
Interaction between BMI (</≥25 kg/m2) and each artificial sweetener		
BMI * total artificial sweeteners	Overall cancer	0.908
	Breast cancer	0.700
	Prostate cancer	0.649
	Obesity-related cancers	0.577
BMI * aspartame	Overall cancer	0.893
	Breast cancer	0.796
	Prostate cancer	0.884
	Obesity-related cancers	0.925
BMI * acesulfame-K	Overall cancer	0.651
	Breast cancer	0.469
	Prostate cancer	0.311
	Obesity-related cancers	0.729
BMI * sucralose	Overall cancer	0.773
	Breast cancer	0.763
	Prostate cancer	0.079
	Obesity-related cancers	0.842
3-way interactions between each main artificial sweetener		
Aspartame * acesulfame-K * sucralose	Overall cancer	0.615
	Breast cancer	0.360
	Prostate cancer	0.784
	Obesity-related cancers	0.295

Figure C: Cancer risk associated with the combined exposure to artificial sweetener and sugar intakes, NutriNet -Santé cohort, France, 2009-2021 (n=102,865)

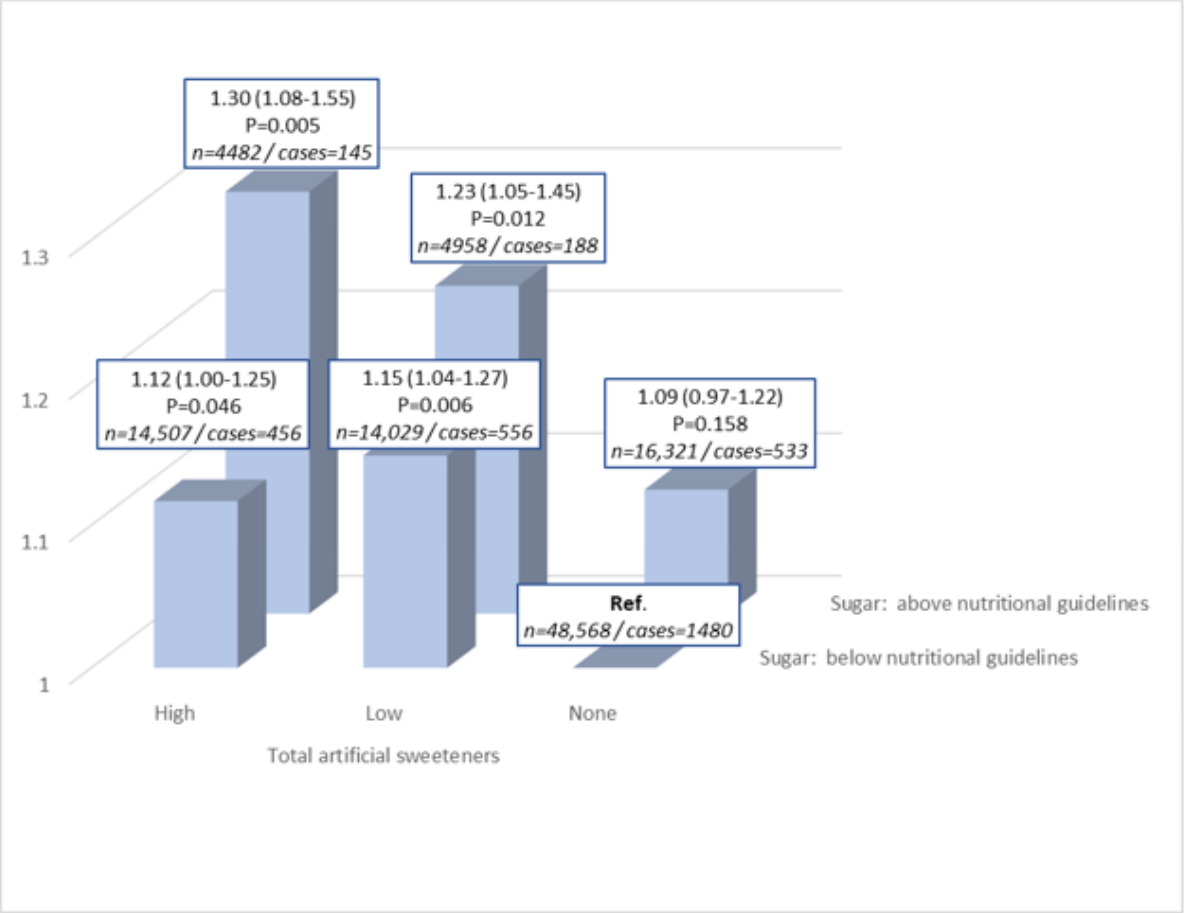


Table E: Overall cancer risk associated with combined exposure to artificial sweeteners and sugar intakes: two-by-two comparisons across categories, NutriNet -Santé cohort, France, 2009-2021 (n=102,865)

Reference	No artificial sweetener / Low sugar	Low artificial sweetener / Low sugar	High artificial sweetener / Low sugar	No artificial sweetener / High sugar	Low artificial sweetener / High sugar	High artificial sweetener / High sugar
No artificial sweetener / Low sugar	-	1.15 (1.04-1.27) P=0.006	1.12 (1.00-1.25) P=0.046	1.09 (0.97-1.22) P=0.158	1.23 (1.05-1.45) P=0.012	1.30 (1.08-1.55) P=0.005
Low artificial sweetener / Low sugar	0.87 (0.79-0.96) P=0.006	-	0.97 (0.86-1.10) P=0.661	0.95 (0.83-1.08) P=0.424	1.07 (0.90-1.27) P=0.446	1.13 (0.93-1.37) P=0.221
High artificial sweetener / Low sugar	0.90 (0.80-1.00) P=0.046	1.03 (0.91-1.17) P=0.661	-	0.97 (0.84-1.12) P=0.712	1.10 (0.92-1.32) P=0.300	1.16 (0.95-1.41) P=0.139
No artificial sweetener / High sugar	0.92 (0.82-1.03) P=0.158	1.06 (1.92-1.21) P=0.424	1.03 (0.89-1.19) P=0.712	-	1.13 (0.96-1.34) P=0.149	1.19 (0.99-1.44) P=0.064
Low artificial sweetener / High sugar	0.81 (0.69-0.96) P=0.012	0.93 (0.79-1.11) P=0.446	0.91 (0.76-1.09) P=0.300	0.88 (0.75-1.05) P=0.149	-	1.05 (0.85-1.31) P=0.636
High artificial sweetener / High sugar	0.77 (0.64-0.93) P=0.005	0.89 (0.73-1.08) P=0.221	0.86 (0.71-1.05) P=1.139	0.84 (0.70-1.01) P=0.064	0.95 (0.76-1.18) P=0.636	-

Table F: Focus on the comparisons of cancer risk for participants with higher artificial sweetener consumption / lower sugar intakes versus participants with no artificial sweetener consumption / higher sugar intakes, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 102,865)[1]

Cancer site	Exposure (mg/d)		No artificial sweetener consumption / higher sugar intakes	Higher artificial sweetener consumption / lower sugar intakes	P-value[2]
All cancers	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	16,321 / 533	14,507 / 456	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.89 to 1.19)	0.712
	Aspartame	Participants / Incident cases	19,113 / 615	11,296 / 370	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.90 to 1.22)	0.532
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	17,104 / 554	13,153 / 368	
		HR (95% CI)	1	1.04 (0.89 to 1.21)	0.670
	Sucralose	Participants / Incident cases	21,603 / 732	4,813 / 130	
		HR (95% CI)	1	0.87 (0.71 to 1.28)	0.837
Breast cancer	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	10,161 / 129	12,551 / 155	
		HR (95% CI)	1	0.96 (0.74 to 1.63)	0.781
	Aspartame	Participants / Incident cases	12,000 / 146	9,815 / 127	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.80 to 1.39)	0.695
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	10,690 / 132	11,495 / 132	
		HR (95% CI)	1	1.01 (0.76 to 1.35)	0.929
	Sucralose	Participants / Incident cases	13,870 / 181	4,219 / 45	
		HR (95% CI)	1	0.80 (0.56 to 1.14)	0.212
Prostate cancer	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	6,160 / 106	1,956 / 37	
		HR (95% CI)	1	1.30 (0.86 to 1.97)	0.218
	Aspartame	Participants / Incident cases	7,113 / 118	1,481 / 29	
		HR (95% CI)	1	1.29 (0.82 to 2.04)	0.270
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	6,414 / 106	1,658 / 22	
		HR (95% CI)	1	1.18 (0.71 to 1.96)	0.531
	Sucralose	Participants / Incident cases	7,733 / 131	594 / 6	
		HR (95% CI)	1	0.92 (0.40 to 2.14)	0.850
Obesity-related cancers	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	16,321 / 329	14,507 / 276	
		HR (95% CI)	1	1.02 (0.85 to 1.23)	0.829
	Aspartame	Participants / Incident cases	19,113 / 288	11,296 / 222	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.87 to 1.27)	0.615
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	17,104 / 336	13,153 / 222	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.86 to 1.28)	0.644
	Sucralose	Participants / Incident cases	21,603 / 444	4,813 / 74	
		HR (95% CI)	1	0.83 (0.64 to 1.08)	0.160

[1]Participants were cross-categorized into 6 classes according to their intake levels of artificial sweeteners/aspartame/acesulfame-K/sucralose (3 categories: non-, lower-, higher-consumers) and sugar (2 categories, adherence to nutritional guidelines of less than 100g/d of sugar, excluding lactose and galactose: yes, no).

[2]This table provides the results for the comparison between the categories "Higher artificial sweetener consumption / sugar intakes below the official recommended level" and "No artificial sweetener consumption / sugar intakes exceeding the recommended level (7)"=reference.

(7) The official French recommendation is intake below 100g/d of all types of simple sugars except lactose and galactose (i.e. saccharose, fructose, glucose, etc., including sugar from corn syrup, inverted sugar etc.)

Median follow-up times for overall, breast, prostate and obesity-related cancers were, respectively, 7.7, 7.6, 8.0 and 7.7 y. Person-years were, respectively 708,905, 551,803, 157,102 and 708,905. 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, fibre, 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 sweetener intake other than the one studied.

Table G: Association between artificial sweetener intake (mg/d) and cancer risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 102,865)[1] – Sensitivity analyses

Cancer site	Exposure (mg/d)	Model		Non-consumers	Lower-consumers[2]	Higher-consumers[2]	*P*-trend
All cancers	Total artificial sweeteners	Main	Participants / Incident cases	64,892 / 2013	18,986 / 744	18,987 / 601	
			HR (95% CI)	1	1.14 (1.05 to 1.25)	1.13 (1.03 to 1.25)	0.002
		1	Participants / Incident cases	32,914 / 1522	12,081 / 560	12,081 / 550	
			HR (95% CI)	1	1.11 (1.00 to 1.22)	1.11 (1.00 to 1.23)	0.020
		2	Participants / Incident cases	64,055 / 1954	18,475 / 703	18,475 / 562	
			HR (95% CI)	1	1.14 (1.04 to 1.24)	1.15 (1.04 to 1.26)	0.001
		3	Participants / Incident cases	64,892 / 2013	18,986 / 744	18,987 / 601	
			HR (95% CI)	1	1.14 (1.05 to 1.24)	1.13 (1.02 to 1.24)	0.002
		4	Participants / Incident cases	64,892 / 2013	18,986 / 744	18,987 / 601	
			HR (95% CI)	1	1.14 (1.05 to 1.25)	1.13 (1.03 to 1.24)	0.002
		5	Participants / Incident cases	64,892 / 2013	18,986 / 744	18,987 / 601	
			HR (95% CI)	1	1.15 (1.05 to 1.25)	1.14 (1.03 to 1.25)	0.001
		6	Participants / Incident cases	64,892 / 2013	18,986 / 744	18,987 / 601	
			HR (95% CI)	1	1.14 (1.05 to 1.25)	1.13 (1.02 to 1.24)	0.003
		7	Participants / Incident cases	64,892 / 2013	18,986 / 744	18,987 / 601	
			HR (95% CI)	1	1.15 (1.05 to 1.25)	1.14 (1.03 to 1.25)	0.001
		8	Participants / Incident cases	83,882 / 2812	18,898 / 784	18,898 / 622	
			HR (95% CI)	1	1.13 (1.04 to 1.22)	1.11 (1.02 to 1.22)	0.003
		9	Participants / Incident cases	64,892 / 2013	18,986 / 744	18,987 / 601	
			HR (95% CI)	1	1.13 (1.04 to 1.23)	1.14 (1.04 to 1.26)	0.001
		10	Participants / Incident cases	64,892 / 2013	18,986 / 744	18,987 / 601	
			HR (95% CI)	1	1.14 (1.05 to 1.25)	1.13 (1.03 to 1.25)	0.002
		11	Participants / Incident cases	58,243 / 1508	17,602 / 574	17,539 / 445	
			HR (95% CI)	1	1.17 (1.06 to 1.29)	1.09 (0.97 to 1.21)	0.028
		12	Participants / Incident cases	53,713 / 1748	15,609 / 574	15,610 / 532	
			HR (95% CI)	1	1.13 (1.03 to 1.24)	1.18 (1.06 to 1.30)	<0.001
	Aspartame	Main	Participants / Incident cases	74,169 / 2309	14,345 / 572	14,351 / 477	
			HR (95% CI)	1	1.12 (1.02 to 1.23)	1.15 (1.03 to 1.28)	0.002
		1	Participants / Incident cases	39,102 / 1784	8987 / 434	8987 / 414	
			HR (95% CI)	1	1.10 (0.99 to 1.22)	1.06 (0.94 to 1.19)	0.166
		2	Participants / Incident cases	72,203 / 2238	13,893 / 542	13,909 / 439	
			HR (95% CI)	1	1.13 (1.03 to 1.24)	1.16 (1.04 to 1.29)	0.002
		3	Participants / Incident cases	74,169 / 2309	14,345 / 572	14,351 / 477	
			HR (95% CI)	1	1.12 (1.02 to 1.23)	1.14 (1.03 to 1.27)	0.003
		4	Participants / Incident cases	74,169 / 2309	14,345 / 572	14,351 / 477	
			HR (95% CI)	1	1.12 (1.02 to 1.23)	1.15 (1.03 to 1.28)	0.003
		5	Participants / Incident cases	74,169 / 2309	14,345 / 572	14,351 / 477	
			HR (95% CI)	1	1.12 (1.02 to 1.23)	1.15 (1.03 to 1.28)	0.002
		6	Participants / Incident cases	74,169 / 2309	14,345 / 572	14,351 / 477	
			HR (95% CI)	1	1.12 (1.02 to 1.23)	1.15 (1.03 to 1.28)	0.002
		7	Participants / Incident cases	74,169 / 2309	14,345 / 572	14,351 / 477	
			HR (95% CI)	1	1.13 (1.02 to 1.24)	1.16 (1.04 to 1.29)	0.002
		8	Participants / Incident cases	92,997 / 3132	14,340 / 589	14,341 / 497	
			HR (95% CI)	1	1.09 (1.00 to 1.19)	1.14 (1.03 to 1.26)	0.004
		9	Participants / Incident cases	74,169 / 2309	14,345 / 572	14,351 / 477	
			HR (95% CI)	1	1.14 (1.05 to 1.25)	1.13 (1.02 to 1.25)	0.003
		10	Participants / Incident cases	74,169 / 2309	14,345 / 572	14,351 / 477	
			HR (95% CI)	1	1.12 (1.02 to 1.23)	1.15 (1.03 to 1.28)	0.003
		11	Participants / Incident cases	66,674 / 1729	13,355 / 443	13,355 / 355	
			HR (95% CI)	1	1.15 (1.04 to 1.29)	1.11 (0.99 to 1.26)	0.017
		12	Participants / Incident cases	61,406 / 2005	11,772 / 489	11,754 / 414	
			HR (95% CI)	1	1.13 (1.02 to 1.25)	1.17 (1.05 to 1.31)	0.002
	Acesulfame-K	Main	Participants / Incident cases	67,662 / 2096	17,601 / 766	17,602 / 496	
			HR (95% CI)	1	1.12 (1.03 to 1.22)	1.13 (1.01 to 1.26)	0.007
		1	Participants / Incident cases	34,774 / 1596	11,150 / 586	11,152 / 450	
			HR (95% CI)	1	1.08 (0.98 to 1.20)	1.09 (0.94 to 1.23)	0.088
		2	Participants / Incident cases	66,775 / 2033	17,107 / 713	17,123 / 473	
			HR (95% CI)	1	1.11 (1.01 to 1.21)	1.16 (1.03 to 1.30)	0.004
		3	Participants / Incident cases	67,662 / 2096	17,601 / 766	17,602 / 496	
			HR (95% CI)	1	1.12 (1.02 to 1.22)	1.13 (1.01 to 1.26)	0.009
		4	Participants / Incident cases	67,662 / 2096	17,601 / 766	17,602 / 496	
			HR (95% CI)	1	1.12 (1.03 to 1.22)	1.13 (1.01 to 1.26)	0.008
		5	Participants / Incident cases	67,662 / 2096	17,601 / 766	17,602 / 496	

				HR (95% CI)	1	1.12 (1.03 to 1.22)	1.13 (1.02 to 1.27)	0.006
			6	Participants / Incident cases	67,662 / 2096	17,601 / 766	17,602 / 496	
				HR (95% CI)	1	1.12 (1.03 to 1.22)	1.13 (1.01 to 1.26)	0.009
			7	Participants / Incident cases	67,662 / 2096	17,601 / 766	17,602 / 496	
				HR (95% CI)	1	1.12 (1.03 to 1.22)	1.13 (1.02 to 1.27)	0.006
			8	Participants / Incident cases	86,542 / 2901	17,574 / 798	17,562 / 519	
				HR (95% CI)	1	1.11 (1.02 to 1.20)	1.12 (1.00 to 1.24)	0.010
			9	Participants / Incident cases	67,662 / 2096	17,601 / 766	17,602 / 496	
				HR (95% CI)	1	1.09 (1.00 to 1.19)	1.16 (1.05 to 1.29)	0.003
			10	Participants / Incident cases	67,662 / 2096	17,601 / 766	17,602 / 496	
				HR (95% CI)	1	1.12 (1.02 to 1.22)	1.13 (1.01 to 1.27)	0.008
			11	Participants / Incident cases	60,698 / 1574	16,341 / 577	16,345 / 376	
				HR (95% CI)	1	1.12 (1.01 to 1.24)	1.11 (0.98 to 1.26)	0.037
			12	Participants / Incident cases	55,992 / 1825	14,469 / 653	14,471 / 430	
				HR (95% CI)	1	1.12 (1.02 to 1.23)	1.12 (0.99 to 1.26)	0.017
		Sucralose	Main	Participants / Incident cases	88,867 / 2883	7005 / 288	6993 / 187	
				HR (95% CI)	1	1.03 (0.91 to 1.17)	0.96 (0.82 to 1.12)	0.823
			1	Participants / Incident cases	46,998 / 2201	5040 / 225	5038 / 206	
				HR (95% CI)	1	1.01 (0.88 to 1.16)	1.05 (0.90 to 1.22)	0.543
			2	Participants / Incident cases	87,298 / 2767	6837 / 272	6,870 / 180	
				HR (95% CI)	1	1.02 (0.89 to 1.15)	0.97 (0.83 to 1.14)	0.847
			3	Participants / Incident cases	88,867 / 2883	7005 / 288	6993 / 187	
				HR (95% CI)	1	1.03 (0.91 to 1.17)	0.96 (0.82 to 1.12)	0.820
			4	Participants / Incident cases	88,867 / 2883	7005 / 288	6993 / 187	
				HR (95% CI)	1	1.03 (0.91 to 1.17)	0.95 (0.82 to 1.11)	0.782
			5	Participants / Incident cases	88,867 / 2883	7005 / 288	6993 / 187	
				HR (95% CI)	1	1.04 (0.92 to 1.17)	0.96 (0.83 to 1.12)	0.885
			6	Participants / Incident cases	88,867 / 2883	7005 / 288	6993 / 187	
				HR (95% CI)	1	1.03 (0.91 to 1.17)	0.95 (0.82 to 1.11)	0.763
			7	Participants / Incident cases	88,867 / 2883	7005 / 288	6993 / 187	
				HR (95% CI)	1	1.04 (0.91 to 1.17)	0.96 (0.82 to 1.12)	0.838
			8	Participants / Incident cases	107,743 / 3713	6971 / 306	6964 / 199	
				HR (95% CI)	1	1.03 (0.92 to 1.16)	0.98 (0.84 to 1.13)	0.985
			9	Participants / Incident cases	88,867 / 2883	7005 / 288	6993 / 187	
				HR (95% CI)	1	1.07 (0.97 to 1.18)	1.04 (0.92 to 1.18)	0.280
			10	Participants / Incident cases	88,867 / 2883	7005 / 288	6993 / 187	
				HR (95% CI)	1	1.03 (0.91 to 1.17)	0.96 (0.82 to 1.12)	0.832
			11	Participants / Incident cases	80,307 / 2170	6531 / 219	6546 / 138	
				HR (95% CI)	1	1.04 (0.90 to 1.20)	0.90 (0.76 to 1.08)	0.481
			12	Participants / Incident cases	73,288 / 2494	5819 / 252	5825 / 162	
				HR (95% CI)	1	1.06 (0.92 to 1.20)	0.98 (0.83 to 1.15)	0.9039
Breast cancer		Total artificial sweeteners	Main	Participants / Incident cases	49,349 / 556	15,681 / 229	15,681 / 194	
				HR (95% CI)	1	1.11 (0.95 to 1.30)	1.16 (0.97 to 1.38)	0.064
			1	Participants / Incident cases	24,668 / 421	9903 / 174	9899 / 174	
				HR (95% CI)	1	1.09 (0.91 to 1.30)	1.13 (0.94 to 1.36)	0.170
			2	Participants / Incident cases	48,909 / 547	15,377 / 223	15,378 / 184	
				HR (95% CI)	1	1.12 (0.95 to 1.31)	1.15 (0.97 to 1.37)	0.078
			3	Participants / Incident cases	49,349 / 556	15,681 / 229	15,681 / 194	
				HR (95% CI)	1	1.11 (0.95 to 1.30)	1.16 (0.97 to 1.36)	0.079
			4	Participants / Incident cases	49,349 / 556	15,681 / 229	15,681 / 194	
				HR (95% CI)	1	1.11 (0.95 to 1.30)	1.16 (0.98 to 1.38)	0.065
			5	Participants / Incident cases	49,349 / 556	15,681 / 229	15,681 / 194	
				HR (95% CI)	1	1.12 (0.95 to 1.31)	1.16 (0.98 to 1.38)	0.060
			6	Participants / Incident cases	49,349 / 556	15,681 / 229	15,681 / 194	
				HR (95% CI)	1	1.12 (0.96 to 1.31)	1.18 (0.99 to 1.42)	0.042
			7	Participants / Incident cases	49,349 / 556	15,681 / 229	15,681 / 194	
				HR (95% CI)	1	1.12 (0.96 to 1.31)	1.18 (1.00 to 1.41)	0.038
			8	Participants / Incident cases	63,496 / 791	15,613 / 241	15,613 / 202	
				HR (95% CI)	1	1.05 (0.90 to 1.21)	1.12 (0.95 to 1.32)	0.156
			9	Participants / Incident cases	49,349 / 556	15,681 / 229	15,681 / 194	
				HR (95% CI)	1	1.16 (1.00 to 1.36)	1.22 (1.03 to 1.45)	0.013
			10	Participants / Incident cases	49,349 / 556	15,681 / 229	15,681 / 194	
				HR (95% CI)	1	1.10 (0.94 to 1.29)	1.15 (0.97 to 1.37)	0.074
			11	Participants / Incident cases	49,196 / 394	15,633 / 181	15,634 / 146	
				HR (95% CI)	1	1.20 (1.00 to 1.43)	1.21 (0.99 to 1.48)	0.030
			12	Participants / Incident cases	40,784 / 499	12,864 / 203	12,865 / 170	

		HR (95% CI)	1	1.12 (0.94 to 1.32)	1.13 (0.94 to 1.35)	0.139
Aspartame	Main	Participants / Incident cases	56,712 / 647	11,999 / 176	12,000 / 156	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.92 to 1.29)	1.22 (1.01 to 1.48)	0.036
	1	Participants / Incident cases	29,560 / 503	7455 / 135	7455 / 131	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.88 to 1.30)	1.07 (0.87 to 1.32)	0.456
	2	Participants / Incident cases	56,195 / 457	11,718 / 170	11,751 / 147	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.91 to 1.29)	1.21 (0.99 to 1.46)	0.052
	3	Participants / Incident cases	56,712 / 647	11,999 / 176	12,000 / 156	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.91 to 1.29)	1.20 (1.00 to 1.46)	0.047
	4	Participants / Incident cases	56,712 / 647	11,999 / 176	12,000 / 156	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.92 to 1.29)	1.22 (1.01 to 1.48)	0.036
	5	Participants / Incident cases	56,712 / 647	11,999 / 176	12,000 / 156	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.92 to 1.30)	1.22 (1.01 to 1.48)	0.036
	6	Participants / Incident cases	56,712 / 647	11,999 / 176	12,000 / 156	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.92 to 1.30)	1.24 (1.02 to 1.50)	0.027
	7	Participants / Incident cases	56,712 / 647	11,999 / 176	12,000 / 156	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.93 to 1.30)	1.25 (1.03 to 1.51)	0.021
	8	Participants / Incident cases	70,738 / 893	11,992 / 178	11,992 / 163	
		HR (95% CI)	1	0.99 (0.84 to 1.17)	1.20 (1.00 to 1.43)	0.107
	9	Participants / Incident cases	56,712 / 647	11,999 / 176	12,000 / 156	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.89 to 1.23)	1.18 (0.97 to 1.42)	0.106
	10	Participants / Incident cases	56,712 / 647	11,999 / 176	12,000 / 156	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.91 to 1.28)	1.21 (1.00 to 1.47)	0.050
	11	Participants / Incident cases	56,537 / 463	11,962 / 157	11,964 / 101	
		HR (95% CI)	1	1.16 (0.96 to 1.41)	1.28 (1.03 to 1.60)	0.016
	12	Participants / Incident cases	46,906 / 584	9803 / 155	9804 / 133	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.91 to 1.30)	1.13 (0.92 to 1.39)	0.182
Acesulfame-K	Main	Participants / Incident cases	51,554 / 581	14,578 / 232	14,579 / 166	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.95 to 1.30)	1.17 (0.96 to 1.43)	0.086
	1	Participants / Incident cases	26,136 / 444	9166 / 174	9168 / 151	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.87 to 1.26)	1.13 (0.92 to 1.40)	0.250
	2	Participants / Incident cases	51,089 / 571	14,282 / 221	14,293 / 162	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.93 to 1.29)	1.20 (0.98 to 1.47)	0.058
	3	Participants / Incident cases	51,554 / 581	14,578 / 232	14,579 / 166	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.95 to 1.30)	1.16 (0.95 to 1.42)	0.095
	4	Participants / Incident cases	51,554 / 581	14,578 / 232	14,579 / 166	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.95 to 1.30)	1.17 (0.96 to 1.43)	0.088
	5	Participants / Incident cases	51,554 / 581	14,578 / 232	14,579 / 166	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.95 to 1.31)	1.17 (0.96 to 1.43)	0.080
	6	Participants / Incident cases	51,554 / 581	14,578 / 232	14,579 / 166	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.95 to 1.31)	1.19 (0.97 to 1.46)	0.063
	7	Participants / Incident cases	51,554 / 581	14,578 / 232	14,579 / 166	
		HR (95% CI)	1	1.12 (0.95 to 1.31)	1.19 (0.97 to 1.45)	0.059
	8	Participants / Incident cases	65,619 / 819	14,555 / 245	14,548 / 170	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.91 to 1.23)	1.11 (0.92 to 1.34)	0.255
	9	Participants / Incident cases	51,554 / 581	14,578 / 232	14,579 / 166	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.94 to 1.28)	1.28 (1.05 to 1.55)	0.014
	10	Participants / Incident cases	51,554 / 581	14,578 / 232	14,579 / 166	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.94 to 1.29)	1.16 (0.96 to 1.42)	0.092
	11	Participants / Incident cases	51,395 / 413	14,547 / 175	14,521 / 133	
		HR (95% CI)	1	1.16 (0.97 to 1.40)	1.31 (1.04 to 1.65)	0.014
	12	Participants / Incident cases	42,597 / 524	11,957 / 205	11,959 / 143	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.93 to 1.31)	1.10 (0.89 to 1.36)	0.278
Sucralose	Main	Participants / Incident cases	69,189 / 826	5772 / 93	5750 / 60	
		HR (95% CI)	1	1.04 (0.84 to 1.30)	0.93 (0.71 to 1.22)	0.786
	1	Participants / Incident cases	36,204 / 629	4133 / 72	4233 / 68	
		HR (95% CI)	1	1.02 (0.79 to 1.30)	1.08 (0.83 to 1.40)	0.585
	2	Participants / Incident cases	68,337 / 804	5654 / 91	5673 / 59	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.84 to 1.31)	0.96 (0.73 to 1.26)	0.9602
	3	Participants / Incident cases	69,189 / 826	5772 / 93	5750 / 60	
		HR (95% CI)	1	1.04 (0.84 to 1.30)	0.93 (0.71 to 1.22)	0.785
	4	Participants / Incident cases	69,189 / 826	5772 / 93	5750 / 60	
		HR (95% CI)	1	1.04 (0.84 to 1.30)	0.93 (0.71 to 1.22)	0.774
	5	Participants / Incident cases	69,189 / 826	5772 / 93	5750 / 60	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.84 to 1.30)	0.94 (0.71 to 1.23)	0.828
	6	Participants / Incident cases	69,189 / 826	5772 / 93	5750 / 60	

				HR (95% CI)	1	1.04 (0.84 to 1.30)	0.94 (0.71 to 1.23)	0.822
			7	Participants / Incident cases	69,189 / 826	5772 / 93	5750 / 60	
				HR (95% CI)	1	1.05 (0.84 to 1.30)	0.94 (0.71 to 1.23)	0.828
			8	Participants / Incident cases	83,240 / 1067	5741 / 103	5741 / 64	
				HR (95% CI)	1	1.03 (0.84 to 1.27)	0.95 (0.73 to 1.24)	0.873
			9	Participants / Incident cases	69,189 / 826	5772 / 93	5750 / 60	
				HR (95% CI)	1	1.27 (1.06 to 1.51)	1.10 (0.88 to 1.38)	0.077
			10	Participants / Incident cases	69,189 / 826	5772 / 93	5750 / 60	
				HR (95% CI)	1	1.04 (0.83 to 1.29)	0.94 (0.72 to 1.24)	0.815
			11	Participants / Incident cases	68,971 / 599	5651 / 69	5841 / 53	
				HR (95% CI)	1	1.08 (0.84 to 1.38)	1.04 (0.77 to 1.40)	0.653
			12	Participants / Incident cases	56,916 / 733	4798 / 86	4799 / 53	
				HR (95% CI)	1	1.10 (0.88 to 1.38)	0.93 (0.70 to 1.25)	0.980
Prostate cancer	Total artificial sweeteners	Main		Participants / Incident cases	15,543 / 282	3305 / 63	3306 / 58	
				HR (95% CI)	1	0.92 (0.70 to 1.22)	1.26 (0.94 to 1.68)	0.274
			1	Participants / Incident cases	8246 / 239	2178 / 49	2182 / 59	
				HR (95% CI)	1	0.87 (0.64 to 1.18)	1.20 (0.89 to 1.62)	0.430
			2	Participants / Incident cases	15,146 / 270	3098 / 60	3097 / 50	
				HR (95% CI)	1	0.95 (0.71 to 1.26)	1.25 (0.92 to 1.70)	0.298
			3	Participants / Incident cases	15,543 / 282	3305 / 63	3306 / 58	
				HR (95% CI)	1	0.92 (0.70 to 1.22)	1.28 (0.96 to 1.72)	0.220
			4	Participants / Incident cases	15,543 / 282	3305 / 63	3306 / 58	
				HR (95% CI)	1	0.92 (0.70 to 1.21)	1.24 (0.93 to 1.67)	0.308
			5	Participants / Incident cases	15,543 / 282	3305 / 63	3306 / 58	
				HR (95% CI)	1	0.92 (0.70 to 1.21)	1.25 (0.93 to 1.67)	0.302
			6	Participants / Incident cases	15,543 / 282	3305 / 63	3306 / 58	
				HR (95% CI)	1	0.92 (0.70 to 1.21)	1.25 (0.93 to 1.68)	0.310
			7	Participants / Incident cases	15,543 / 282	3305 / 63	3306 / 58	
				HR (95% CI)	1	0.92 (0.70 to 1.22)	1.26 (0.94 to 1.60)	0.274
			8	Participants / Incident cases	20,386 / 379	3285 / 69	3285 / 62	
				HR (95% CI)	1	0.94 (0.72 to 1.21)	1.26 (0.95 to 1.66)	0.233
			9	Participants / Incident cases	15,543 / 282	3305 / 63	3306 / 58	
				HR (95% CI)	1	0.97 (0.77 to 1.23)	1.12 (0.84 to 1.49)	0.593
			10	Participants / Incident cases	15,543 / 282	3305 / 63	3306 / 58	
				HR (95% CI)	1	0.90 (0.68 to 1.19)	1.23 (0.92 to 1.65)	0.379
			11	Participants / Incident cases	14,129 / 206	3054 / 51	3053 / 40	
				HR (95% CI)	1	1.05 (0.77 to 1.43)	1.16 (0.82 to 1.65)	0.404
			12	Participants / Incident cases	12,929 / 262	2745 / 56	2745 / 56	
				HR (95% CI)	1	0.89 (0.66 to 1.19)	1.23 (0.91 to 1.66)	0.376
	Aspartame	Main		Participants / Incident cases	17,457 / 310	2346 / 49	2351 / 44	
				HR (95% CI)	1	0.95 (0.70 to 1.30)	1.28 (0.91 to 1.79)	0.280
			1	Participants / Incident cases	9542 / 265	1532 / 39	1532 / 43	
				HR (95% CI)	1	0.93 (0.66 to 1.31)	1.19 (0.84 to 1.69)	0.477
			2	Participants / Incident cases	17,008 / 297	2,175 / 46	2,158 / 37	
				HR (95% CI)	1	0.97 (0.71 to 1.33)	1.24 (0.87 to 1.77)	0.367
			3	Participants / Incident cases	17,457 / 310	2346 / 49	2351 / 44	
				HR (95% CI)	1	0.97 (0.71 to 1.31)	1.31 (0.94 to 1.83)	0.209
			4	Participants / Incident cases	17,457 / 310	2346 / 49	2351 / 44	
				HR (95% CI)	1	0.95 (0.70 to 1.29)	1.27 (0.91 to 1.78)	0.300
			5	Participants / Incident cases	17,457 / 310	2346 / 49	2351 / 44	
				HR (95% CI)	1	0.95 (0.70 to 1.29)	1.27 (0.91 to 1.78)	0.301
			6	Participants / Incident cases	17,457 / 310	2346 / 49	2351 / 44	
				HR (95% CI)	1	0.95 (0.70 to 1.29)	1.27 (0.90 to 1.78)	0.309
			7	Participants / Incident cases	17,457 / 310	2346 / 49	2351 / 44	
				HR (95% CI)	1	0.96 (0.70 to 1.30)	1.28 (0.91 to 1.79)	0.280
			8	Participants / Incident cases	22,259 / 411	2348 / 52	2349 / 47	
				HR (95% CI)	1	0.94 (0.70 to 1.27)	1.26 (0.91 to 1.73)	0.302
			9	Participants / Incident cases	17,457 / 310	2346 / 49	2351 / 44	
				HR (95% CI)	1	1.12 (0.87 to 1.45)	1.21 (0.87 to 1.71)	0.194
			10	Participants / Incident cases	17,457 / 310	2346 / 49	2351 / 44	
				HR (95% CI)	1	0.94 (0.69 to 1.27)	1.26 (0.89 to 1.77)	0.358
			11	Participants / Incident cases	15,871 / 228	2182 / 38	2183 / 31	
				HR (95% CI)	1	1.03 (0.73 to 1.46)	1.20 (0.80 to 1.79)	0.408
			12	Participants / Incident cases	14,500 / 286	1969 / 45	1950 / 43	
				HR (95% CI)	1	0.95 (0.69 to 1.31)	1.27 (0.90 to 1.79)	0.294
	Acesulfame-K	Main		Participants / Incident cases	16,108 / 288	3023 / 76	3023 / 39	

				HR (95% CI)	1	1.06 (0.81 to 1.39)	1.18 (0.82 to 1.71)	0.365
			1	Participants / Incident cases	8638 / 245	1984 / 66	1984 / 36	
				HR (95% CI)	1	1.09 (0.82 to 1.45)	0.98 (0.67 to 1.43)	0.891
			2	Participants / Incident cases	15,696 / 275	2825 / 69	2830 / 36	
				HR (95% CI)	1	1.05 (0.79 to 1.38)	1.25 (0.85 to 1.83)	0.297
			3	Participants / Incident cases	16,108 / 288	3023 / 76	3023 / 39	
				HR (95% CI)	1	1.06 (0.81 to 1.39)	1.20 (0.83 to 1.73)	0.334
			4	Participants / Incident cases	16,108 / 288	3023 / 76	3023 / 39	
				HR (95% CI)	1	1.06 (0.81 to 1.38)	1.17 (0.81 to 1.69)	0.403
			5	Participants / Incident cases	16,108 / 288	3023 / 76	3023 / 39	
				HR (95% CI)	1	1.06 (0.81 to 1.38)	1.17 (0.81 to 1.68)	0.401
			6	Participants / Incident cases	16,108 / 288	3023 / 76	3023 / 39	
				HR (95% CI)	1	1.06 (0.81 to 1.38)	1.17 (0.80 to 1.70)	0.406
			7	Participants / Incident cases	16,108 / 288	3023 / 76	3023 / 39	
				HR (95% CI)	1	1.06 (0.81 to 1.39)	1.18 (0.82 to 1.71)	0.366
			8	Participants / Incident cases	20,923 / 386	3019 / 84	3014 / 40	
				HR (95% CI)	1	1.09 (0.85 to 1.40)	1.12 (0.79 to 1.60)	0.411
			9	Participants / Incident cases	16,108 / 288	3023 / 76	3023 / 39	
				HR (95% CI)	1	1.12 (0.89 to 1.42)	1.04 (0.73 to 1.47)	0.554
			10	Participants / Incident cases	16,108 / 288	3023 / 76	3023 / 39	
				HR (95% CI)	1	1.04 (0.80 to 1.34)	1.14 (0.79 to 1.65)	0.489
			11	Participants / Incident cases	14,632 / 211	2800 / 56	2804 / 30	
				HR (95% CI)	1	1.11 (0.81 to 1.52)	1.25 (0.82 to 1.91)	0.268
			12	Participants / Incident cases	13,395 / 266	2512 / 73	2512 / 35	
				HR (95% CI)	1	1.10 (0.84 to 1.45)	1.04 (0.71 to 1.52)	0.655
	Sucralose		Main	Participants / Incident cases	19,678 / 365	1233 / 25	1243 / 13	
				HR (95% CI)	1	0.86 (0.57 to 1.30)	1.01 (0.57 to 1.77)	0.699
			1	Participants / Incident cases	10,794 / 312	907 / 20	905 / 15	
				HR (95% CI)	1	0.81 (0.51 to 1.27)	0.97 (0.57 to 1.66)	0.592
			2	Participants / Incident cases	18,961 / 343	1183 / 25	1197 / 12	
				HR (95% CI)	1	0.90 (0.60 to 1.37)	1.02 (0.56 to 1.84)	0.8192
			3	Participants / Incident cases	19,678 / 365	1233 / 25	1243 / 13	
				HR (95% CI)	1	0.85 (0.57 to 1.29)	0.98 (0.56 to 1.73)	0.636
			4	Participants / Incident cases	19,678 / 365	1233 / 25	1243 / 13	
				HR (95% CI)	1	0.85 (0.57 to 1.29)	0.98 (0.56 to 1.73)	0.642
			5	Participants / Incident cases	19,678 / 365	1233 / 25	1243 / 13	
				HR (95% CI)	1	0.86 (0.57 to 1.29)	1.00 (0.57 to 1.76)	0.687
			6	Participants / Incident cases	19,678 / 365	1233 / 25	1243 / 13	
				HR (95% CI)	1	0.86 (0.57 to 1.29)	0.99 (0.56 to 1.75)	0.664
			7	Participants / Incident cases	19,678 / 365	1233 / 25	1243 / 13	
				HR (95% CI)	1	0.86 (0.57 to 1.30)	1.01 (0.57 to 1.77)	0.700
			8	Participants / Incident cases	24,503 / 468	1230 / 27	1223 / 15	
				HR (95% CI)	1	0.86 (0.58 to 1.28)	1.06 (0.63 to 1.80)	0.812
			9	Participants / Incident cases	19,678 / 365	1233 / 25	1243 / 13	
				HR (95% CI)	1	0.97 (0.73 to 1.27)	1.07 (0.72 to 1.59)	0.904
			10	Participants / Incident cases	19,678 / 365	1233 / 25	1243 / 13	
				HR (95% CI)	1	0.85 (0.56 to 1.27)	0.98 (0.56 to 1.73)	0.6246
			11	Participants / Incident cases	17,936 / 268	1138 / 18	1162 / 11	
				HR (95% CI)	1	0.87 (0.54 to 1.46)	1.16 (0.63 to 2.15)	0.949
			12	Participants / Incident cases	16,372 / 338	1021 / 23	1026 / 13	
				HR (95% CI)	1	0.83 (0.54 to 1.28)	1.08 (0.61 to 1.89)	0.793
Obesity-related cancers	Total artificial sweeteners		Main	Participants / Incident cases	64,892 / 1232	18,986 / 433	18,987 / 358	
				HR (95% CI)	1	1.08 (0.97 to 1.21)	1.13 (1.00 to 1.28)	0.036
			1	Participants / Incident cases	32,914 / 942	12,081 / 327	12,081 / 322	
				HR (95% CI)	1	1.05 (0.92 to 1.19)	1.08 (0.94 to 1.23)	0.254
			2	Participants / Incident cases	64,055 / 1195	18,475 / 416	18,475 / 327	
				HR (95% CI)	1	1.10 (0.98 to 1.23)	1.12 (0.98 to 1.27)	0.045
			3	Participants / Incident cases	64,892 / 1232	18,986 / 433	18,987 / 358	
				HR (95% CI)	1	1.08 (0.97 to 1.21)	1.13 (1.00 to 1.27)	0.035
			4	Participants / Incident cases	64,892 / 1232	18,986 / 433	18,987 / 358	
				HR (95% CI)	1	1.08 (0.97 to 1.21)	1.13 (0.99 to 1.27)	0.039
			5	Participants / Incident cases	64,892 / 1232	18,986 / 433	18,987 / 358	
				HR (95% CI)	1	1.09 (0.97 to 1.22)	1.13 (1.00 to 1.28)	0.034
			6	Participants / Incident cases	64,892 / 1232	18,986 / 433	18,987 / 358	
				HR (95% CI)	1	1.09 (0.97 to 1.22)	1.13 (1.00 to 1.28)	0.036
			7	Participants / Incident cases	64,892 / 1232	18,986 / 433	18,987 / 358	

		HR (95% CI)	1	1.09 (0.97 to 1.22)	1.14 (1.01 to 1.29)	0.026
	8	Participants / Incident cases	83,882 / 1740	18,898 / 456	18,898 / 377	
		HR (95% CI)	1	1.05 (0.95 to 1.17)	1.11 (0.99 to 1.25)	0.053
	9	Participants / Incident cases	64,892 / 1232	18,986 / 433	18,987 / 358	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.98 to 1.22)	1.13 (1.00 to 1.27)	0.031
	10	Participants / Incident cases	64,892 / 1232	18,986 / 433	18,987 / 358	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.96 to 1.20)	1.12 (0.99 to 1.27)	0.049
	11	Participants / Incident cases	58,243 / 909	17,602 / 331	17,539 / 269	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.97 to 1.26)	1.11 (0.96 to 1.28)	0.098
	12	Participants / Incident cases	53,713 / 1100	15,609 / 382	15,610 / 324	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.97 to 1.23)	1.15 (1.01 to 1.31)	0.020
Aspartame	Main	Participants / Incident cases	74,169 / 1401	14,345 / 337	14,351 / 285	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.96 to 1.22)	1.15 (1.01 to 1.32)	0.026
	1	Participants / Incident cases	39,102 / 1092	8987 / 253	8987 / 246	
		HR (95% CI)	1	1.04 (0.91 to 1.20)	1.05 (0.91 to 1.22)	0.451
	2	Participants / Incident cases	73,203 / 1360	13,893 / 318	13,909 / 260	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.96 to 1.23)	1.16 (1.01 to 1.34)	0.024
	3	Participants / Incident cases	74,169 / 1401	14,345 / 337	14,351 / 285	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.96 to 1.22)	1.15 (1.01 to 1.32)	0.026
	4	Participants / Incident cases	74,169 / 1401	14,345 / 337	14,351 / 285	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.96 to 1.22)	1.15 (1.01 to 1.32)	0.027
	5	Participants / Incident cases	74,169 / 1401	14,345 / 337	14,351 / 285	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.96 to 1.22)	1.15 (1.01 to 1.32)	0.026
	6	Participants / Incident cases	74,169 / 1401	14,345 / 337	14,351 / 285	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.96 to 1.23)	1.16 (1.01 to 1.33)	0.024
	7	Participants / Incident cases	74,169 / 1401	14,345 / 337	14,351 / 285	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.96 to 1.23)	1.17 (1.02 to 1.34)	0.018
	8	Participants / Incident cases	92,997 / 1930	14,340 / 344	14,341 / 299	
		HR (95% CI)	1	1.03 (0.91 to 1.15)	1.14 (1.00 to 1.30)	0.060
	9	Participants / Incident cases	74,169 / 1401	14,345 / 337	14,351 / 285	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.96 to 1.20)	1.13 (0.99 to 1.30)	0.046
	10	Participants / Incident cases	74,169 / 1401	14,345 / 337	14,351 / 285	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.95 to 1.21)	1.15 (1.00 to 1.32)	0.035
	11	Participants / Incident cases	66,674 / 1034	13,355 / 259	13,355 / 216	
		HR (95% CI)	1	1.11 (0.97 to 1.28)	1.14 (0.98 to 1.34)	0.049
	12	Participants / Incident cases	61,406 / 1254	11,772 / 298	11,754 / 254	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.96 to 1.25)	1.17 (1.01 to 1.35)	0.022
Acesulfame-K	Main	Participants / Incident cases	67,662 / 1275	17,601 / 457	17,602 / 291	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.97 to 1.22)	1.13 (0.97 to 1.30)	0.064
	1	Participants / Incident cases	34,774 / 981	11,150 / 356	11,152 / 254	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.94 to 1.21)	1.03 (0.88 to 1.21)	0.519
	2	Participants / Incident cases	66,775 / 1235	17,107 / 425	17,123 / 278	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.96 to 1.22)	1.18 (1.02 to 1.37)	0.021
	3	Participants / Incident cases	67,662 / 1275	17,601 / 457	17,602 / 291	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.97 to 1.21)	1.12 (0.97 to 1.30)	0.066
	4	Participants / Incident cases	67,662 / 1275	17,601 / 457	17,602 / 291	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.97 to 1.21)	1.12 (0.97 to 1.30)	0.070
	5	Participants / Incident cases	67,662 / 1275	17,601 / 457	17,602 / 291	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.97 to 1.22)	1.13 (0.98 to 1.30)	0.061
	6	Participants / Incident cases	67,662 / 1275	17,601 / 457	17,602 / 291	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.97 to 1.22)	1.13 (0.98 to 1.31)	0.060
	7	Participants / Incident cases	67,662 / 1275	17,601 / 457	17,602 / 291	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.97 to 1.22)	1.14 (0.98 to 1.31)	0.050
	8	Participants / Incident cases	86,542 / 1788	17,574 / 480	17,562 / 305	
		HR (95% CI)	1	1.07 (0.96 to 1.19)	1.10 (0.96 to 1.27)	0.101
	9	Participants / Incident cases	67,662 / 1275	17,601 / 457	17,602 / 291	
		HR (95% CI)	1	1.06 (0.96 to 1.18)	1.13 (0.99 to 1.30)	0.065
	10	Participants / Incident cases	67,662 / 1275	17,601 / 457	17,602 / 291	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.97 to 1.21)	1.12 (0.96 to 1.29)	0.087
	11	Participants / Incident cases	60,698 / 941	16,341 / 337	16,345 / 231	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.95 to 1.23)	1.18 (1.00 to 1.39)	0.046
	12	Participants / Incident cases	55,992 / 1140	14,469 / 408	14,471 / 258	
		HR (95% CI)	1	1.12 (1.00 to 1.26)	1.12 (0.96 to 1.31)	0.059
Sucralose	Main	Participants / Incident cases	88,867 / 1756	7005 / 167	6993 / 100	
		HR (95% CI)	1	0.98 (0.84 to 1.16)	0.87 (0.71 to 1.07)	0.230
	1	Participants / Incident cases	46,998 / 1349	5040 / 130	5038 / 112	

	HR (95% CI)	1	0.95 (0.80 to 1.15)	0.97 (0.80 to 1.19)	0.666
2	Participants / Incident cases	87,298 / 1684	6837 / 158	6,870 / 96	
	HR (95% CI)	1	0.97 (0.82 to 1.14)	0.89 (0.72 to 1.10)	0.291
3	Participants / Incident cases	88,867 / 1756	7005 / 167	6993 / 100	
	HR (95% CI)	1	0.98 (0.84 to 1.15)	0.87 (0.70 to 1.07)	0.219
4	Participants / Incident cases	88,867 / 1756	7005 / 167	6993 / 100	
	HR (95% CI)	1	0.98 (0.83 to 1.15)	0.86 (0.70 to 1.07)	0.208
5	Participants / Incident cases	88,867 / 1756	7005 / 167	6993 / 100	
	HR (95% CI)	1	0.98 (0.84 to 1.16)	0.87 (0.71 to 1.08)	0.246
6	Participants / Incident cases	88,867 / 1756	7005 / 167	6993 / 100	
	HR (95% CI)	1	0.98 (0.84 to 1.15)	0.87 (0.70 to 1.07)	0.221
7	Participants / Incident cases	88,867 / 1756	7005 / 167	6993 / 100	
	HR (95% CI)	1	0.98 (0.84 to 1.16)	0.87 (0.71 to 1.07)	0.241
8	Participants / Incident cases	107,743 / 2284	6871 / 180	6964 / 109	
	HR (95% CI)	1	0.98 (0.84 to 1.15)	0.90 (0.74 to 1.10)	0.343
9	Participants / Incident cases	88,867 / 1756	7005 / 167	6993 / 100	
	HR (95% CI)	1	1.09 (0.96 to 1.24)	0.99 (0.84 to 1.16)	0.642
10	Participants / Incident cases	88,867 / 1756	7005 / 167	6993 / 100	
	HR (95% CI)	1	0.98 (0.83 to 1.15)	0.87 (0.70 to 1.07)	0.214
11	Participants / Incident cases	80,307 / 1306	6531 / 126	6546 / 77	
	HR (95% CI)	1	0.98 (0.82 to 1.18)	0.86 (0.68 to 1.09)	0.243
12	Participants / Incident cases	73,288 / 1563	5819 / 155	5825 / 88	
	HR (95% CI)	1	1.04 (0.88 to 1.23)	0.88 (0.71 to 1.10)	0.4581

[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, fibre, 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 sweetener intake other than the one studied.
[2]Sex specific cut-offs 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.
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).
Model 8: main model, not excluding under-energy reporters.
Model 9: main model, with artificial sweetener exposures coded as time-dependent variables.
Model 10: main model, using Fine and Gray subdistribution hazard model to deal with competing risks.
Model 11: main model, excluding the first two years of follow-up.
Model 12: main model, restricting the population study to non-smokers.

References:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. Anses. Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3 (INCA 3). 2017.

6. 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.

7. Anses. Actualisation des repères du PNNS : établissement de recommandations d'apport en sucres. Maisons-Alfort: Anses; 2016 Dec p. 96.

Annexe 5. Article en révision "Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases in the prospective NutriNet-Santé cohort"

Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases in the prospective NutriNet-Santé cohort

Charlotte Debras[1,2*], Eloi Chazelas[1,2], Laury Sellem[1,2], Raphaël Porcher[3], Nathalie Druesne-Pecollo[1,2], Younes Esseddik[1], Fabien Szabo de Edelenyi[1], Cédric Agaësse[1], Alexandre De Sa[1], Rebecca Lutchia[1], Léopold K. Fezeu[1,2], Chantal Julia[1,4], Emmanuelle Kesse-Guyot[1,2], Benjamin Allès[1], Pilar Galan[1,2], Serge Hercberg[1,2,4], Mélanie Deschasaux-Tanguy[1,2], Inge Huybrechts[2,5], Bernard Srour[1,2], Mathilde Touvier[1,2]

Running Head: Artificial sweeteners and cardiovascular diseases

Job titles:
Charlotte Debras: MSc, PhD candidate in epidemiology
Eloi Chazelas: MSc, PhD candidate in epidemiology
Laury Sellem: PhD, post-doctoral researcher in epidemiology
Raphaël Porcher: PhD, Professor of Biostatistics at Université Paris Cité
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
Léopold K. Fezeu: 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
Pilar Galan: PhD, Senior Researcher in nutritional epidemiology
Serge Hercberg: PhD, Professor of Nutrition and Hospital Practitioner in Public Health
Mélanie Deschasaux-Tanguy: PhD, Researcher in nutritional epidemiology
Inge Huybrechts: PhD, Senior Researcher in nutritional epidemiology
Bernard Srour: PhD, Pharmacist, post-doctoral researcher in 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 Centre, University of Paris (CRESS), Bobigny, France
[2] French network for Nutrition And Cancer Research (NACRe network, http://www.inrae.fr/nacre), Jouy-en-Josas, France
[3] Université de Paris, CRESS UMR1153, INSERM, INRA, F-75004, Paris, France; Centre d'Épidémiologie Clinique, AP-HP, Hôtel-Dieu, F-75004 Paris, France
[4] Public Health Department, Avicenne Hospital, AP-HP, Bobigny, France
[5] International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, France

Correspondence author:
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

Word count: 5561; **Tables:** 2; **Figures:** 2; **Supplementary materials (Appendixes):** 19
Key words: artificial sweeteners, cardiovascular diseases, prospective cohort, food additives

Box

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

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. However, the safety of artificial sweeteners is debated and findings remain contrasted regarding their role in the aetiology of various diseases. The negative influence of these food additives on cardiovascular disease (CVD) has been suggested in experimental studies, but data from human studies remain very limited and previous observational studies have focused solely on artificially sweetened beverages used as a proxy.

WHAT THIS STUDY ADDS

In this large-scale prospective cohort of 103,388 French adults, artificial sweeteners (especially aspartame, acesulfame-K and sucralose) were associated with increased risks of cardiovascular, cerebrovascular and coronary heart diseases.

These results suggest that artificial sweeteners, used in thousands of foods and beverages worldwide may represent a modifiable risk factor for CVD prevention. These findings provide key insights in the context of artificial sweetener re-evaluation by the European Food Safety Authority, the World Health Organization, and other health agencies worldwide.

Abstract

Objectives: To study the associations between artificial sweeteners from all dietary sources (beverages but also table-top sweeteners, dairy products, etc.), overall and by molecule (aspartame, acesulfame-potassium and sucralose), and risk of cardiovascular diseases (CVD) (overall, coronary heart and cerebrovascular).

Design: Population-based prospective cohort (2009-2021).

Participants: 103,388 participants of the web-based NutriNet-Santé cohort (mean age=42.2±14.4, 79.8% female, 904,205 person-years). Dietary intakes and consumption of artificial sweeteners were assessed by repeated 24h-dietary records including brand names of industrial products.

Main outcomes measures: Associations between sweeteners (coded as a continuous variable, log10 transformed) and CVD risk, assessed by multivariable adjusted Cox hazard models.

Results: Total artificial sweetener intake was associated with increased risk of CVD: n=1502 incident cases, $HR_{\log(\text{total sweetener intake}+1)}$=1.09, 95% CI: 1.01-1.18, P-value=0.029, absolute incidence rates in higher consumers: 346 per 100,000 person-years, and in non-consumers: 314 per 100,000 person-years. Artificial sweeteners were more particularly associated with cerebrovascular disease risk: HR=1.18 (1.06-1.31), P-value=0.002 (incidence rates: 195 and 150 per 100,000 person-years, in higher and non-consumers, respectively). Aspartame intake was associated with increased risk of cerebrovascular events: n=777 cases, HR=1.17 (1.03-1.33), P-value=0.018 (incidence rates 186 and 151 per 100,000 person-years, in higher and non-consumers, respectively) and acesulfame-K and sucralose were associated with increased coronary heart disease risk: n=730 cases, HR=1.40 (1.06-1.84), P-value=0.017 (incidence rates 167 and 164), and HR=1.31 (1.00-1.71), P-value=0.046 (incidence rates 271 and 161), respectively.

Conclusions: Findings from this large-scale prospective cohort suggest a potential direct association between higher artificial sweetener consumption and increased CVD risk. In a context where artificial sweeteners, present in thousands of food and beverage brands worldwide, are currently undergoing a re-evaluation by the European Food Safety Authority, the World Health Organization, and other health agencies, our results provide key novel information.

Trial registration: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03335644.

Introduction

Deleterious effects of added sugars on various health outcomes including cardiometabolic disorders have been extensively studied, meta-analysed (1,2) and are today recognized as major risk factors by public health authorities. In particular, the World Health Organization (WHO) recommends that less than 5% daily energy intake should come from free sugar (3). Artificial sweeteners emerged as en alternative to added sugar, , enabling to reproduce the sweet taste, highly appreciated by consumers (4), without using sugar and thus reducing calorie content from free sugar. Artificial sweeteners represent today a 7.2-billion-dollar market globally with a 5% annual growth projected to attain 9.7 billion dollars by 2028 (5). An important number of brands worldwide contain these food additives, especially ultra-processed foods such as artificially sweetened beverages (ASB), some snacks, low-calorie ready-to-go meals or dairy products, overall more than 23,000 products worldwide contain artificial sweeteners (6). They are also directly used by consumers as table-top-sweeteners instead of sugar. "Acceptable daily intakes" (ADI) for each artificial sweetener have been set by the European Food Safety Authority (EFSA), the United States Food and Drug Administration (US FDA) or the Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA). Nonetheless, they remain a topic of controversy and are currently undergoing a re-evaluation by several health authorities, including the EFSA (7) and the WHO (8).

Some experimental *in vivo/in vitro* studies, observational studies and human randomized control trials (RCT) investigated early markers of cardiovascular health, e.g. weight status (9–12), hypertension (13), inflammation (14), vascular dysfunction (15,16), or gut microbiota perturbation (17–20) in association with either artificial sweeteners or ASB exposures. Most of these studies suggested adverse effects (11–20), and few suggested neutral or beneficial properties (9,10). Although results were mixed, this literature generally supports a potential involvement of artificial sweeteners in cardiovascular health, with plausible mechanisms (21–23).

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide (24). To our knowledge, no RCT has directly assessed the impact of artificial sweetener exposure on hard endpoints such as CVD risk, for obvious ethical reasons. Similarly, no observational prospective study investigated directly the associations between artificial sweeteners intakes (in mg/d) and CVD risk, but several have used ASB consumption (in mL or servings/d) as a proxy to explore these associations with conflicting results (22,23,25–34). One of these studies was performed in the NutriNet-Santé cohort (28), where we observed that both sugary drinks and ASB were associated with increased CVD risk. Systematic reviews and meta-analyses (35,36) rather suggested direct associations between ASB and CVD risk. In its 2022 report on the health effects of artificial sweeteners, the WHO has notably observed

associations between exposure to beverages with artificial sweeteners (used as a proxy) and some intermediate markers of CVD (8), including a modest increase in the unfavourable total cholesterol / HDL-cholesterol ratio (meta-analysis of four randomized control trials), as well as increased risk of hypertension (meta-analysis of four prospective studies). The international health authority also identified an increase in CVD mortality, and in the incidence of cardiovascular events and strokes associated with greater intakes of soft drinks containing artificial sweeteners (meta-analyse of four randomized control trials). However, prospective studies remain relatively limited and the level of evidence for these associations is still considered low by the WHO (8). Besides, since ASB only represent part of the total artificial sweetener exposure, it is crucial to consider all dietary sources in etiological studies.

In this context, our objective was to conduct the first large-scale prospective study using quantitative data investigating the associations between exposure to artificial sweeteners (in mg/d) from all dietary sources (beverages but also table-top sweeteners, dairy products, etc.), overall and by type (aspartame, acesulfame-potassium and sucralose), and risk of CVDs (overall, coronary and cerebrovascular). Our study was performed within the population-based NutriNet-Santé cohort which includes detailed information on commercial name/brands of industrial food consumed.

Methods

Study population and data collection

This study was based on the prospective NutriNet-Santé e-cohort, launched in France, in May 2009, with an open ongoing enrolment of volunteers and the main objective of investigating the relationships between nutrition and health (37). Participants are French adults, aged over 18 years, with an Internet access, recruited from the general population by means of multimedia campaigns. They are followed through their personal account created at inclusion on the study website (https://etude-nutrinet-sante.fr/), on which, immediately after enrolment each individual completes five questionnaires regarding diet (24h-dietary records, detailed below), health (e.g. personal and familial history, medication use), anthropometric data (height, weight (38,39)), lifestyle and socio-demographic data (e.g. date of birth, sex, education level, professional occupation, smoking status, number of children (40)) and physical activity. Physical activity levels were defined based on the validated seven-day assessment International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (41). All activities declared by participants were converted into Metabolic Equivalent of Task (MET) minutes per week according to the compendium of Physical Activities (42). Three levels of physical activity were defined: low (< 600 MET-min/week), moderate (600 to 1500 MET-min/week) and high (> 1500 MET-min/week),

following standardized IPAQ processing guidelines (41). For instance, 600 MET-min/week is equivalent to 150 min/week of moderate-intensity (4 METs) physical activity or 75 min/week of high-intensity (8 METs) physical activity.

Electronic informed consent is provided by each individual included in the NutriNet-Santé cohort. The study is registered at https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03335644, 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).

Dietary assessment

Three non-consecutive days of 24h-dietary records are randomly assigned over a two-week period, at baseline and every six months thereafter. During those recording days (two weekdays and one weekend day) participants indicate all foods and beverages consumed during the three main meals and any other eating occasions and in what quantities, using validated photographs and standard serving containers (43) or by directly entering the amount (in grams or millilitres). All 24h-dietary records provided during the first two years of each individual's follow-up are averaged to obtain baseline diet. This represented a reliable estimate of exposure habits, while respecting the prospective design and guarantying sufficient delay between exposure and CVD outcomes. Intakes of energy, alcohol, and nutrients are assessed using the NutriNet-Santé food composition table (≈3500 food/beverage items (44)). Nutritional contributions of mixed dishes are estimated by standard French recipes defined by nutrition professionals. Dietary assessment through these 24h-dietary records were validated against interviews by a trained dietitian (45) and against blood and urinary biomarkers (46,47). The basal metabolic rate and the Goldberg cut-off method enabled to identify participants with under reporting (48–50), which were excluded from the analyses. Details regarding methodology for identification of under-energy reporting is available in **Supplementary Method 1**.

Artificial sweetener intakes

The quantitative evaluation of exposure to food additive in the participants of the NutriNet-Santé cohort has been described by Chazelas et al. (51). Briefly, food additive intakes, including artificial sweetener, were assessed through the interactive online 24h-dietary record tool, in which commercial names and brands of industrial products consumed could be recorded. The presence of food additives was first determined for each food and beverage using ingredients lists available from three large-scale food composition databases: Open Food Facts (https://world.openfoodfacts.org/) [OFF] (6); the French food safety agency database Oqali (https://www.oqali.fr/oqali_eng/) (52); Mintel's Global New

Products Database [GNPD] (53). Doses of additives were determined by ≈2700 assays performed by accredited laboratories, requested by the Nutritional Epidemiology Research Team or by a consumer association (UFC Que Choisir). These quantitative data were completed by average doses per food group provided by the European Food Safety Authority (EFSA) and the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (54). Food additive composition data were matched date-to-date to account for possible industrial reformulations and changes in additive composition (i.e. date of consumption was considered to match the product to the closest consumption data). Additional information on food additive/artificial sweetener intake assessment is available in **Supplementary Method 2**.

Thus, for the present study, we were able to estimate intakes of: aspartame (European food additive identification number: E951), acesulfame-K (E950), sucralose (E955), cyclamates (E952), saccharin (E954), thaumatin (E957), neohesperidine dihydrochalcone (E959), steviol glycosides (E960) and salt of aspartame-acesulfame K (E962) and create a sum variable labelled "total artificial sweeteners".

Cardiovascular disease ascertainment

Throughout follow-up, biannual health questionnaires and permanently open personal health interface on the study account allowed participants to report any new health event, medical treatments and examinations. For each incident CVD event declared, participants were contacted by a physician of the team and asked to provide any relevant medical records (e.g. radiological reports, electrocardiogram, angioplasty). Whenever necessary, the study physicians contacted the physician of the patient and/or hospitals to collect additional information. Afterwards, these medical data were reviewed by a physician experts. An investigation was also conducted by the physicians of the NutriNet-Santé study by contacting the participant's family and/or his/her physician in case of no connection to the study website for more than one year. Beyond this pro-active health follow-up, data were paired with the medico-administrative databases of the national health insurance system database (SNIIRAM) and the national mortality registry (CépiDC), thereby limiting potential bias due to people with CVD who may not report their disease to the study investigators (further information regarding cases ascertainment are available in **Supplementary Method 3**). International Classification of Diseases-Clinical Modification, 10th revision, was used to classify CVD cases (ICD-10-CM) (55). For the present study, first incidence of CVD, coronary heart disease [i.e. myocardial infarction (code I21), acute coronary syndrome (I21.4), angioplasty (Z95.8) and angina pectoris (I20.0)] or cerebrovascular diseases [i.e. stroke (I64) and transient ischemic attack (G45.8 and G45.9)] diagnosed between inclusion and October 5th 2021 were considered as events and investigated in the analyses.

Statistical analyses

Participants with a least two valid dietary records during the first two years of follow-up were included in the analysis. Those with prevalent CVD or pre-existing diabetes were excluded. In order to limit reverse causality bias (particularly sensitive in the context of substitution of sugar by artificial sweeteners), CVD cases diagnosed during the first two years of follow-up were also excluded. A flowchart for detailed study population selection is presented in **Supplementary Figure 1**.

Participants were classified into three categories of artificial sweetener consumption: non-consumers, lower consumers (i.e. participants with artificial sweetener intakes below the sex-specific median among consumers) and higher consumers. Baseline characteristics (sociodemographic, health, lifestyle, dietary intakes) were assessed for each category and compared using χ^2 tests for categorical variables and ANOVA tests for continuous variables (**Table 1**).

Associations between artificial sweeteners, overall and the most represented (aspartame, acesulfame-K and sucralose, consumed by more than 5% of participants) and CVD (overall, coronary heart and cerebrovascular) were investigated using multivariable adjusted Cox proportional hazard models (**Table 2**). Participants contributed person-time from their inclusion in the cohort until the date of CVD, date of last follow-up, date of death, or 5 October 2021, whichever occurred first. We first tested dose-response analyses using the Restricted Cubic Spline (RCS) functions with the SAS macro developed by Desquilbet and Mariotti (56). Given the logarithmic profile of the associations suggested by the RCS curves (**Supplementary Figure 2**) and to account for the large proportion of non-consumers (especially for each specific artificial sweetener), artificial sweetener exposures were log transformed (log10 of sweetener consumption in mg/g + 1) to compute continuous models ("+1" was uniformly added to all consumptions since log(0) is not allowed). The continuous model was used as the primary analyses to obtain Hazard Ratios (HR) and 95% Confidence Intervals (CI). Models using 3 (non-consumers, lower and higher consumers, separated by the sex-specific median) and 4 categories (non-consumers and sex-specific tertiles of consumers) of sweetener exposure are presented in **Supplementary Tables 1** and **2**. Main models were adjusted for several variables suspected or known to be associated both with diet and with CVD risk: socio-demographic (age, sex, educational level), lifestyle (smoking status, number of smoked cigarettes, physical activity) and health (family history of CVD) factors, as well as food groups and nutrients for which a role in CVD aetiology has been strongly suggested (57–65): energy intake without alcohol, alcohol, sugar, sodium, SFA, PUFA, fibre, fruit and vegetable and, red and processed meat. Besides, we added a table showing 1) the rationale for selection of each covariate and 2) information on how they were collected and measured (**Supplementary Method 4**). Analyses by specific artificial sweeteners (i.e. aspartame, acesulfame-K and sucralose)

were additionally adjusted for other artificial sweetener intakes. Multiple Imputation by Chained Equations (MICE) (66) was applied to handle any missing values for covariates (15 imputed dataset) (**Supplementary Method 5**). Cox proportional hazard assumption was verified using the rescaled Schoenfeld-type residual method (**Supplementary Figure 3**). Competing risks were accounted for in all analyses using cause-specific Cox models (67), with death considered as a competing risk for CVD, coronary heart diseases and cerebrovascular diseases. In addition, cerebrovascular events were considered as competing risks for coronary heart diseases and vice versa. Results from competing events are presented in **Supplementary Table 3**. In addition, cumulative incidence graphs were plotted using the Fine and Gray model (presented in **Supplementary Figure 4**). Associations were also computed separately for each type of cerebrovascular or coronary diseases: myocardial infarction, acute coronary syndrome, angioplasties, angina pectoris, strokes and transient ischemic events (**Supplementary Table 4**) and for all CVD except transient ischaemic events. Associations with CVD risk for artificial sweeteners from beverages on the one hand and from solid food on the other hand were also tested (**Supplementary Table 5**). Substitution analyses were performed by entering both added sugars and artificial sweeteners into the model. Hazard ratios and 95% confidence interval for substituting artificial sweeteners for added sugars was estimated using the difference in coefficients obtained from this model. These analyses are presented in **Supplementary Method 6**. Formal interactions between BMI (</≥ 25 kg/m²) and artificial sweeteners were tested for each outcome by entering the product of the two variables into Cox models. A sensitivity analysis where we doubled the requested minimal number of 24h-dietary records (i.e. excluding participants with less than 4 records) was computed (**Supplementary Table 6**). In addition, models with artificial sweetener exposures coded as time-dependent variables across the whole follow-up period were also computed (**Supplementary Table 6**). Other sensitivity analyses were performed: further adjustments for prevalent dyslipidaemia, for "Healthy" and "Western" dietary patterns (derived by Principal Component Analysis) instead of food groups, added sugar intakes instead of sugar, proportion of ultra-processed foods in the diet, weight-loss/calorie-restricted diet, weight variation during follow-up, number of 24h-dietary records, BMI, and social desirability score (68); and analyses without excluding prevalent diabetes (details presented in **Supplementary Table 6**).

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.

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 by the public in general. Participants in the study are thanked in the Acknowledgements section.

Results

Descriptive characteristics

Overall, 103,388 participants were selected from the NutriNet-Santé cohort. Mean age at baseline was 42.2 y (SD=14.4), % of women was 79.8, and mean number of 24h-dietary records during the first 2 years of follow-up was 5.6 (SD=3.1). The distribution of the number of 24h-dietary records per subject is presented in **Supplementary Figure 5**. Among the overall cohort, 1639 participants died since their inclusion (981 in the present population study) and 9.4% dropped out by expressing their will no to receive any more questionnaire. 37.1% of participants were artificial sweetener consumers. Average intake of artificial sweeteners was 15.76 mg/d among all participants and 42.46 mg/d among consumers only, which corresponds approximately to one individual packet of table-top sweetener or 100 mL of diet soda (69,70). Among participants who consumed artificial sweeteners mean intakes for lower and higher-consumers categories were, respectively 7.46 and 77.62 mg/d. Compared with non-consumers, higher consumers (unadjusted comparisons) tended to be younger, have a higher BMI, more likely to be smokers, less physically active and to follow a weight-loss diet, they had lower total energy intake, alcohol, lipid (saturated and poly-unsaturated), fibre, carbohydrate, fruit and vegetable intakes and higher intakes of sodium, red and processed meat, dairy products and beverages with no added sugar (**Table 1**). Aspartame, acesulfame-K and sucralose contributed to 58%; 29% and 10% of total artificial sweetener intakes, respectively (**Figure 1**). Soft drinks with no added sugar accounted for 53% of artificial sweeteners, table-top sweeteners were also an important vector (30%), as well as artificially sweetened flavoured dairy products (e.g. yoghurts, cottage cheese, 8%) (**Figure 2**). As illustrated by **Supplementary Figure 6**, food group contributions varied for each artificial sweetener, e.g. table-top sweeteners contributed to 48% of aspartame intake, followed by soft drinks with no added sugar (41%), whereas acesulfame-K and sucralose were both mainly provided by the consumption of soft drinks with no added sugar (76% and 78% respectively). Participants who consumed artificial sweeteners tended to consume more than one type of the main artificial sweeteners and, 7.23% of the total participants consumed all 3 of the main types (**Supplementary Figure 7**).

Associations between artificial sweetener intakes and cardiovascular diseases

During follow-up (904,206 person-years; median follow-up duration 9.0 y, interquartile range 7.5-10.1 y) 1502 incident cardiovascular events occurred, among which 730 coronary heart diseases (143 cases of myocardial infarction, 75 of acute coronary syndrome, 477 angioplasties and 277 angina pectoris) and 777 cerebrovascular diseases (203 strokes and 598 transient ischemic events). Mean age at CVD event was 62.7 y (SD=12.9). The RCS analyses suggested a log-shaped association (increased risk followed by a plateau, P for non-linearity=0.067; 0.494; 0.016 and 0.021 for total artificial sweetener; aspartame; acesulfame-K and sucralose, respectively, for the overall CVD model, **Supplementary Figure 2**).

Total artificial sweetener intake was associated with increased risk of CVD ($HR_{\log(\text{total sweetener intake}+1)}$ =1.09, 95% CI: 1.01-1.18, P-value=0.029) (**Table 2**), absolute incidence rates in higher consumers (above the sex-specific median): 346 per 100,000 person-years, and in non-consumers: 314 per 100,000 person-years. Artificial sweeteners were more particularly associated with cerebrovascular disease risk: HR=1.18 (1.06-1.31), P-value=0.002 (incidence rates: 195 and 150 per 100,000 person-years, in higher and non-consumers, respectively). Aspartame intake was associated with increased risk of cerebrovascular events: HR=1.17 (1.03-1.33), P-value=0.018 (incidence rates 186 and 151 per 100,000 person-years, in higher and non-consumers, respectively), and acesulfame-K and sucralose were associated with increased coronary heart disease risk: HR=1.40 (1.06-1.84), P-value=0.017 (incidence rates 167 and 164), and HR=1.31 (1.00-1.71), P-value=0.046 (incidence rates 271 and 161), respectively. Results were similar when artificial sweetener exposures were coded as time-dependent variables (**Supplementary Table 6**). Regarding each type of cerebrovascular or coronary diseases, direct associations were observed between sucralose and risk of angioplasties (477 cases, HR=1.60 [1.17-2.21], P-value=0.004) and between total artificial sweeteners and transient ischemic events (598 cases, HR=1.18 [1.05-1.33], P-value=0.006). Associations with CVD for artificial sweeteners from beverages or solid food were statistically significant for sweeteners from beverages with CVD risk (P=0.016) and aspartame from beverages with coronary heart disease risk (P=0.029), and borderline for acesulfame-K (P=0.057) and sucralose (P=0.080) from beverages with coronary heart diseases, and aspartame (P=0.006), acesulfame-K (P=0.014) and sucralose (P=0.002) from solid food sources with cerebrovascular diseases (**Supplementary Table 5**). Substitution analyses did not suggest a benefit for substituting artificial sweeteners for added sugars regarding CVD (HR = 1.00 [0.99-1.01], P=0.278), cerebrovascular (HR = 1.00 [0.99-1.01], P=0.888) or coronary heart disease risks (HR = 1.00 [0.99-1.01], P=0.132) (**Supplementary Method 6**). The results were stable across all sensitivity analyses tested (**Supplementary Table 6**). The variable "artificial sweetener*BMI" was not

statistically significant for overall cardiovascular, coronary and cerebrovascular diseases (all P>0.05), suggesting no interaction on the multiplicative scale.

Discussion

Statement of principal findings of the study

In the NutriNet-Santé cohort, total artificial sweetener intake was associated with increased risk of overall CVD and cerebrovascular disease risks. Aspartame intake was associated with increased risk of cerebrovascular events, and acesulfame-K and sucralose were associated with increased coronary heart disease risk. Besides, our results suggest no benefit from substituting artificial sweeteners for added sugar on CVD outcomes.

Strengths and weaknesses

This study was based on a large sample size (n=103,388) and was the first to prospectively investigate the associations between artificial sweetener exposure from all dietary sources and CVD risk. There is no perfect measure of dietary exposure, thus, classification bias can never be entirely ruled out. However, to our knowledge, the exposure assessment for artificial sweeteners performed in this study was the most comprehensive assessment at the individual level that has been performed so far in a large-scale population-based cohort. First, the NutriNet-Santé study is one of the epidemiological cohorts with the most precise and high-quality dietary data. Dietary records have been previously validated against interviews by a trained dietitian (33) and against blood and urinary biomarkers for energy and nutrient intakes (34,35). Epidemiological studies worldwide generally use food frequency questionnaires (known to be less precise than repeated R24 (71)) or a limited number of records or recalls at baseline. Second, main vectors of artificial sweeteners are products that are generally consumed on a regular basis, as part of daily dietary habits: artificially sweetened beverages, table-top sweeteners, dairy products. Besides, very occasional artificial sweetener consumption is not likely to have a strong impact on CVD risk, so even if some may have been missed, this probably had low impact on the study results. Third, if there was a classification bias, it was non-differential thanks to the prospective design. Last, a sensitivity analysis has been performed in the subgroup of participants with at least 4 records (mean [SD] = 7.8 [2.4], n = 57,668), thereby doubling the minimal number of 24h-dietary records needed to be included in the analysis and results remained similar. 24h-dietary recording days were decided in advance, which might have influenced behaviour of the participants on these days, however, adjustment for social desirability bias did not modify the findings, and the record dispositive enabled to limit memory bias. In contrast with previous observational studies, ASB

was not used as a proxy to estimate artificial sweetener intakes. In fact, detailed information on the brands of food/beverage consumed are collected in the NutriNet-Santé study. The dynamic "date-to-date" matching performed between the interactive web-based 24h-dietary records and specific ingredient lists permitted the identification of industrial products' additive composition, accounting for potential reformulations (51).

Some limitations can be discussed. First, residual confounding cannot be totally excluded and no causal relationship can be established with results from a unique observational study. However, models were adjusted for a wide range of potential socio-demographic, anthropometric, dietary and lifestyle confounders. Further adjustment for the proportion of ultra-processed food in the diet was conducted, enabling to ensure that the associations observed were not entirely driven by following an "ultra-processed diet" in general (72). Second, reverse causality may lead to higher artificially-sweetened food and beverage consumption among overweight or obese participants who already had poorer cardiovascular health at baseline, before CVD diagnosis (73,74). However, this is not likely to entirely explain the observed associations since we excluded CVD cases occurring during the first two years of follow-up and we also tested models adjusted for baseline BMI, weight-loss diet and weight-change during follow-up, which did not substantially change the results. Third, caution is needed to generalize these results to the whole French population. Indeed, as generally observed in volunteer-based cohorts, participants from the NutriNet-Santé study were more often women, with higher educational and socio-professional levels, and more likely to have health-conscious lifestyle and dietary behaviours (75). This could have resulted in lower artificial sweetener intake among NutriNet-Santé participants compared to French adults in general. In fact, mean intakes of aspartame and acesulfame-K for consumers in the cohort were 0.49 and 0.22 mg/kg body weight/d versus 1.29 and 0.73 mg/kg body weight/d estimated in the French population (76). This suggests that the associations found in the present study between exposure to artificial sweeteners and risk of CVD may be underestimated. However, our assessment was more accurate than the one that has previously been performed for the general French population (76), since the later was based on 3 days of dietary records by participant at most, and brand-specific composition was not accounted for. Fourth, the order of magnitude obtained for the associations in the present study is in line with the one traditionally observed in nutritional epidemiology studies for commonly consumed dietary factors (72,77,78) and with the one reported by the World Health Organization in its recent report (8), based on the meta-analyses of prospective cohorts investigating exposure to beverages containing artificial sweeteners (25–32). Furthermore, in terms of public health perspectives, the opportunity of preventing even a moderate proportion of cardiovascular diseases through reduced exposure to artificial sweeteners is nonetheless of high

interest, given the massive use of these substances on the global market. Besides, associations were consistent across the many sensitivity analyses we performed. They were also consistent with prior epidemiological literature on proxies of sweetener intakes (e.g. artificially-sweetened beverages) and also in line with mechanistic insights from experimental studies. All observed associations between sweetener intakes and CVD events went in the same (positive) direction, which is not in favour of random findings observed by chance. Next, the two complementary methods (self-reporting and medico-administrative databases) ensured a good identification of CVD outcomes. Nevertheless, despite this comprehensive dispositive, the possibility to have missed a limited number of cases cannot be entirely ruled out. Also, despite efforts to identify transient ischemic attacks as objectively as possible (based on medical or hospital report, if possible a specialized neurological diagnosis, CT scan / MRI or, a precisely described symptomatology by the participant or a person close to her/him), these types of CVD events could not, by nature, be diagnosed with such certainty as for stroke or myocardial infarction, since they generally do not reveal sequelae on brain imaging. Last, limited statistical power may have prevented us from detecting some associations for specific CVD pathologies.

Interpretation in the context of other studies

To our knowledge, no observational prospective study had yet investigated associations between artificial sweeteners, assessed from the whole diet in mg/d, and CVD risk; therefore, no direct comparison was possible. However, several studies have been conducted (25–34) and meta-analysed (8,22,35,36,73,79) using ASB consumption as a proxy (in mL or serving/day) and CVD risk. In line with recent results from the NutriNet-Santé study (28), multiple cohorts found associations between ASB and CVD. Indeed, higher ASB consumption was associated with increased risks of stroke and cardiovascular events in the Women's Health Initiative (WHI) (26,29), consistent with prospective investigations from the Nurses' Health Study (NHS), the Health Professional Follow-up Study (HPFS) (25,30), the Framingham Offspring cohort (31) and the Northern Manhattan Study (27). Similarly, meta-analyses reported increased risks of stroke, vascular events, coronary heart diseases, CVD and CVD-mortality (35,36,73,79). Consistent with our findings, no association was observed for coronary heart diseases in the HPFS (33). Those studies mostly took place in the United States (35) and have not been as extensively explored in European populations. In line with our results, in the recent WHO meta-analyses (8), positive associations with the intake of beverages containing artificial sweeteners were reported for cardiovascular events overall (HR=1.32 [1.17-1.50], 3 prospective studies (26–28)) and more specifically for incidence of stroke (HR=1.19 [1.09-1.29], 5 prospective studies (25,27,29,31,32)), but not for coronary heart disease (HR=1.16 [0.97 to 1.39], 4 prospective studies (27,29,33,80)). Meta-analyses of Azad et al. (22) also suggested associations between high intakes of

drinks with non-nutritive sweeteners and higher risk of strokes (25), and cardiovascular events (26,27), but no significant associations with coronary heart diseases (33,80). However, other studies suggested associations between artificially sweetened beverages and stroke but also coronary heart diseases (29). Differences between results for coronary heart and cerebrovascular diseases could be due to the fact that these pathologies have different aetiologies and therefore, although they may share common nutritional determinants, others may play a different role in the development of these diseases. Besides, each type of artificial sweetener might not have the same metabolic effect (14). For instance, after ingestion, acesulfame-K is absorbed from the small intestine and distributed to the blood and tissues through the systemic circulation and then excreted in urine. Sucralose on the other hand passes through digestion and is almost entirely excreted in the stools, only a small part is absorbed from the gastrointestinal tract. The aspartame molecule is broken down in different amino acids: aspartic acid and phenylalanine are sent to the systemic circulation while methanol is metabolized by the liver (14). Since this study was the first to quantify intake of each specific sweetener and investigate the association with CVD risk, overall and by type, future epidemiological studies as well as experimental data will be needed to further investigate a potential differential effect of artificial sweeteners according to cerebrovascular or coronary CVD types.

Furthermore, to the best of our knowledge, according to the WHO (8) and as mentioned in Toews et al. and Zhang et al. systematic reviews (23,73), no RCT has investigated the long-term effects of artificial sweeteners on the risk of hard endpoints such as CVD. Nonetheless, some have studied early markers of cardiovascular health, such as weight variations, hypertension, or blood glucose level (81,82). Most of them, however, were conducted among participants with particular conditions (e.g. overweight individuals or with prevalent hypertension) (22) and were of short duration (follow-up around 6 months), with a level of evidence ranging from very low to moderate (23,83). Additionally, it should be noted that many studies investigating the health effects of artificial sweeteners are funded by the industry, notably several RCTs included in reviews and meta-analyses. Azad et al. reported that industry-sponsored RCTs suggest greater weight-loss results compared to studies not financed by industrials (22). For instance, a systematic review of reviews has specifically studied the issue of conflict of interest in this field (84) and revealed that reviews sponsored by the artificial sweetener industry were more inclined to show beneficial weight-loss effects. Thus, no firm conclusion could be drawn from RCT regarding cardiometabolic impact of artificial sweeteners. However, several of these RCT observed increased associations with several cardiometabolic outcomes (detailed below), suggesting mechanistic plausibility for an impact of artificial sweeteners on CVD aetiology.

Mechanistic plausibility from experimental studies

In some prospective cohorts, associations have been reported between ASB consumption and increased risk of obesity or weight gain (8,22,85,86). Low calorie sweeteners (from beverages, table-top sweeteners and foods) were associated with obesity in the National Health and Nutrition Examination Survey (87) and abdominal obesity in the Baltimore Longitudinal Study of Aging (88). A cross-sectional study also found that consumers of diet soft drinks had greater waist circumference (89). In the PREDIMED study (multicentre randomized trial) there was a positive association between ASB and abdominal obesity (90). Thus, part of the associations between artificial sweeteners and CVD risk observed in the present study might be due to weight gain. However, the associations observed here are probably not entirely driven by increased body weight. Indeed, the impact of artificial sweeteners on weight gain is debated (8,9,22,23). Some RCT found no effect on body weight when replacing sugar sweetened beverages by artificially sweetened versions (91) and others suggested decreased body weight, BMI, fat mass and waist circumference (83,85). Besides, adjustment for baseline BMI and weight-gain during follow-up did not modify the findings.

Other underlying mechanisms could be causally involved (92,93). Meta-analyses suggest associations between ASB and the metabolic syndrome (94,95), a cardiometabolic risk factor defined by: dyslipidaemia, abdominal obesity, high blood glucose, insulin resistance and hypertension (96). Indeed, ASB were associated with increased risk of metabolic syndrome (89,90,97) in cohort (97), cross-sectional study (89) and multicentre randomized trial (90). More specifically, associations were observed with increased hypertension (8,98,99), type 2 diabetes (8,87,100) and hypertriglyceridemia (8,90). Another potential pathway could involve the interaction of artificial sweeteners with intestinal sweet taste receptors (92) which play a role in insulin secretion and glucose absorption. Experimental studies (rodent models) suggest that glucose and energy homeostasis could be altered by artificial sweeteners (11,101). Indeed, ingestion of sugar by animals accustomed to artificial sweeteners could lead to low glucagon like peptide-1 levels (which normally stimulate insulin secretion) and induce hyperglycaemia (101), which could potentially also be observed in humans (92). Additionally, the alteration of gut microbiota by some artificial sweeteners could increase glucose intolerance (17) but results remain contrasted (20). Vascular dysfunction, which contributes to CVD onset and development, following the ingestion of artificial sweeteners, has been observed in experimental studies (rodent models) (15) and *in vitro* (human cellular model) (16) and could also play a role in the risk of CVD. Lastly, Basson et al. suggest that artificial sweeteners consumption might be associated with increased inflammation (14), a risk factor for CVD (96).

Conclusions, perspectives and policy implications

In conclusion, these findings suggest that higher artificial sweetener consumption might be associated with increased risk of CVD. Further well-designed large-scale prospective studies need to confirm these results and experimental studies should be conducted to clarify biological pathways. In the meantime, this study provides key insights in the context of artificial sweetener re-evaluation by the European Food Safety Authority, the WHO, and other health agencies worldwide. These results support the fact that these food additives, consumed daily by millions of individuals and present in thousands of foods and beverages, should not be considered as a healthy and safe alternative to sugar, in line with the current position of several health agencies (23,102).

Acknowledgements

We thank Thi Hong Van Duong, Régis Gatibelza, Jagatjit Mohinder, Aladi Timera, Rizvane Mougamadou (computer scientists); Julien Allegre, Nathalie Arnault, Laurent Bourhis, Nicolas Dechamp (data-manager/statisticians); Merveille Kouam (health event validator); Maria Gomes (Nutrinaute support) for their technical contribution to the NutriNet-Santé study.
We sincerely thank all the volunteers of the NutriNet-Santé cohort.

Competing interest statement

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 organizations 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.

Contributorship statement and guarantor

The authors' contributions were as follows to CD, EC, MDT, BS 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, MDT, BS 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 to 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 (Consolidator 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.

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.

Dissemination plans

The results of the present study will be disseminated to the NutriNet-Santé participants through the cohort website, where lay summaries of all publications are posted (https://etude-nutrinet-sante.fr/link/zone/43-Publications). Additionally, results will be disseminated in public seminars and by a press release from the Journal and/or the French Medical Institute for Health and Medical Research, in association with Inrae, Cnam and Sorbonne Paris Nord communication and direction boards. This press release will be posted on their website and sent to their journalist contact book in France, Europe and abroad (translated in English) as well as through their social medias Facebook and Twitter.

References

1. Janzi S, Ramne S, González-Padilla E, Johnson L, Sonestedt E. Associations Between Added Sugar Intake and Risk of Four Different Cardiovascular Diseases in a Swedish Population-Based Prospective Cohort Study. Frontiers in Nutrition. 2020;7:332.
2. Khan TA, Tayyiba M, Agarwal A, Mejia SB, de Souza RJ, Wolever TMS, et al. Relation of Total Sugars, Sucrose, Fructose, and Added Sugars With the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. Mayo Clin Proc. 2019;94(12):2399–414.
3. WHO. Guideline: Sugars intake for adult and children [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=2033879
4. Bachmanov AA, Bosak NP, Floriano WB, Inoue M, Li X, Lin C, et al. Genetics of sweet taste preferences. Flavour Fragr J. 2011 Jul;26(4):286–94.
5. Market Data Forecast. Global Artificial Sweetener Market By Type (Aspartame, Acesulfame-k, Monosodium Glutamate, Saccharin, And Sodium Benzoate), By Application (bakery Items, Dairy Products, Confectionery, Beverages, And Other), By Distribution Channel (supermarkets & Hypermarkets, Departmental Stores, Convenience Stores, And Others) And by Regional Analysis (North America, Europe, Asia Pacific, Latin America, and Middle East & Africa) - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, and Forecast (2022 – 2027) [Internet]. Market Data Forecast. 2022 [cited 2022 Mar 4]. Available from: http://www.marketdataforecast.com/
6. Open Food Facts [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: https://world.openfoodfacts.org/discover
7. European Food Safety Authority (EFSA). Outcome of the public consultation on a draft protocol for assessing exposure to sweeteners as part of their safety assessment under the food additives re-evaluation programme. EFSA Supporting Publications. 2020;17(8):1913E.
8. Rios-Leyvraz M, Montez J. Health effects of the use of non-sugar sweeteners: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 Dec [cited 2022 Apr 27] p. 210. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240046429
9. 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/
10. Peters JC, Beck J, Cardel M, Wyatt HR, Foster GD, Pan Z, et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial. Obesity (Silver Spring). 2016 Feb;24(2):297–304.
11. Davidson TL, Martin AA, Clark K, Swithers SE. Intake of High-intensity Sweeteners alters the Ability of Sweet Taste to Signal Caloric Consequences: Implications for the Learned Control of Energy and Body Weight Regulation. Q J Exp Psychol (Hove). 2011 Jul;64(7):1430–41.
12. Feijó F de M, Ballard CR, Foletto KC, Batista BAM, Neves AM, Ribeiro MFM, et al. Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. Appetite. 2013 Jan;60(1):203–7.
13. 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.
14. Basson AR, Rodriguez-Palacios A, Cominelli F. Artificial Sweeteners: History and New Concepts on Inflammation. Front Nutr. 2021;8:746247.
15. Risdon S, Meyer G, Marziou A, Riva C, Roustit M, Walther G. Artificial sweeteners impair endothelial vascular reactivity: Preliminary results in rodents. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020 May 7;30(5):843–6.
16. Jang W, Jeoung NH, Cho KH. Modified Apolipoprotein (apo) A-I by Artificial Sweetener Causes Severe Premature Cellular Senescence and Atherosclerosis with Impairment of Functional and Structural Properties of apoA-I in Lipid-Free and Lipid-Bound State. Mol Cells. 2011 May 31;31(5):461–70.

17. 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.

18. Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, Segal E, Elinav E. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. Gut Microbes. 2015;6(2):149–55.

19. Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gil A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. Adv Nutr. 2019 Jan;10(Suppl 1):S31–48.

20. Plaza-Diaz J, Pastor-Villaescusa B, Rueda-Robles A, Abadia-Molina F, Ruiz-Ojeda FJ. Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. Nutrients. 2020 Apr;12(4):1153.

21. Bruyère O, Ahmed SH, Atlan C, Belegaud J, Bortolotti M, Canivenc-Lavier MC, et al. Review of the nutritional benefits and risks related to intense sweeteners. Arch Public Health. 2015 Dec;73(1):41.

22. 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(28):E929–39.

23. 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.

24. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. Circ Res. 2017 Sep 1;121(6):677–94.

25. Bernstein AM, de Koning L, Flint AJ, Rexrode KM, Willett WC. Soda consumption and the risk of stroke in men and women. The American Journal of Clinical Nutrition. 2012 May 1;95(5):1190–9.

26. Vyas A, Rubenstein L, Robinson J, Seguin RA, Vitolins MZ, Kazlauskaite R, et al. Diet drink consumption and the risk of cardiovascular events: a report from the Women's Health Initiative. J Gen Intern Med. 2015 Apr;30(4):462–8.

27. Gardener H, Rundek T, Markert M, Wright CB, Elkind MSV, Sacco RL. Diet soft drink consumption is associated with an increased risk of vascular events in the Northern Manhattan Study. J Gen Intern Med. 2012 Sep;27(9):1120–6.

28. Chazelas E, Debras C, Srour B, Fezeu LK, Julia C, Hercberg S, et al. Sugary Drinks, Artificially-Sweetened Beverages, and Cardiovascular Disease in the NutriNet-Santé Cohort. Journal of the American College of Cardiology. 2020 Nov;76(18):2175–7.

29. Mossavar-Rahmani Y, Kamensky V, Manson JE, Silver B, Rapp SR, Haring B, et al. Artificially Sweetened Beverages and Stroke, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in the Women's Health Initiative. Stroke. 2019 Mar;50(3):555–62.

30. Malik Vasanti S., Li Yanping, Pan An, De Koning Lawrence, Schernhammer Eva, Willett Walter C., et al. Long-Term Consumption of Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Mortality in US Adults. Circulation. 2019 Apr 30;139(18):2113–25.

31. Pase Matthew P., Himali Jayandra J., Beiser Alexa S., Aparicio Hugo J., Satizabal Claudia L., Vasan Ramachandran S., et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and the Risks of Incident Stroke and Dementia. Stroke. 2017 May 1;48(5):1139–46.

32. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling H, et al. Association Between Soft Drink Consumption and Mortality in 10 European Countries. JAMA Intern Med. 2019 Sep 3;e192478.

33. de Koning L, Malik VS, Kellogg MD, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. Circulation. 2012 Apr 10;125(14):1735–41, S1.

34. Hinkle SN, Rawal S, Bjerregaard AA, Halldorsson TI, Li M, Ley SH, et al. A prospective study of artificially sweetened beverage intake and cardiometabolic health among women at high risk. Am J Clin Nutr. 2019 Jul 1;110(1):221–32.

35. Meng Y, Li S, Khan J, Dai Z, Li C, Hu X, et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages Consumption Linked to Type 2 Diabetes, Cardiovascular Diseases, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Nutrients. 2021 Jul 30;13(8):2636.

36. Yin J, Zhu Y, Malik V, Li X, Peng X, Zhang FF, et al. Intake of Sugar-Sweetened and Low-Calorie Sweetened Beverages and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. Advances in Nutrition. 2021 Feb 1;12(1):89–101.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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)).

41. 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.

42. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DRJ, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: A Second Update of Codes and MET Values. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2011 Aug;43(8):1575–81.

43. 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.

44. Unité de recherche en épidémiologie nutritionnelle (Bobigny). Table de composition des aliments, Etude NutriNet-Santé. [Food composition table, NutriNet-Santé study] (in French). Paris: Les éditions INSERM/Economica; 2013. 294 p.

45. 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 Apr;105(1475-2662 (Electronic)):1055–64.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. Chazelas E, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, Agaësse C, De Sa A, et al. Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort. Sci rep. 2021 Oct 4;11(1):19680.

52. Observatoire de l'alimentation (Oqali). OQALI - Home page [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: https://www.oqali.fr/oqali_eng/

53. Global New Products Database (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/

54. Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO). Codex General Standard for Food Additives (GSFA, Codex STAN 192-1995) [Internet]. Codex Alimentarius Commission; 2019 [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

55. WHO. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems. Geneva: World Health Organization; 2011.

56. 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.

57. Rodgers JLR, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. Journal of Cardiovascular Development and Disease [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 Feb 6]; Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/pmc/articles/PMC6616540/

58. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. 2013;55.

59. Kubota Y, Heiss G, MacLehose RF, Roetker NS, Folsom AR. Association of Educational Attainment With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA Internal Medicine. 2017 Aug 1;177(8):1165–72.

60. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino S Ralph B, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental Cardiovascular Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Middle-aged AdultsA Prospective Study of Parents and Offspring. JAMA. 2004 May 12;291(18):2204–11.

61. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. Am J Clin Nutr. 1997 Apr;65(4 Suppl):1220S-1228S; discussion 1229S-1231S.

62. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. JAMA Intern Med. 2014 Apr;174(4):516–24.

63. PREDIMED Study Investigators. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. The American Journal of Clinical Nutrition. 2015 Dec 1;102(6):1563–73.

64. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013 Dec 19;347(dec19 2):f6879–f6879.

65. Papier K, Knuppel A, Syam N, Jebb SA, Key TJ. Meat consumption and risk of ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2021 Jul 20;0(0):1–12.

66. 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.

67. Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. International Journal of Epidemiology. 2012 Jun 1;41(3):861–70.

68. Tournois J, Mesnil F, Kop JL. Autoduperie et héteroduperie: Un instrument de mesure de la désirabilité sociale. [Self-deception and other-deception: A social desirability questionnaire.]. European Review of Applied Psychology / Revue Européenne de Psychologie Appliquée. 2000;50(1):219–33.

69. Franz M. Amounts of sweeteners in popular diet sodas [Internet]. Diabetes Self-Management. 2010 [cited 2022 Mar 2]. Available from: https://static.diabetesselfmanagement.com/pdfs/DSM0310_012.pdf

70. US Food and Drug Administration. Additional Information about High-Intensity Sweeteners Permitted for Use in Food in the United States [Internet]. FDA. 2018 [cited 2018 Mar 2]. Available from: https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/additional-information-about-high-intensity-sweeteners-permitted-use-food-united-states

71. Willett WC. Nutritional Epidemiology. Vol. 2nd. New York, NY: Oxford University Press; 1998.

72. 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.

73. Zhang YB, Jiang YW, Chen JX, Xia PF, 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]. 2021 [cited 2020 Sep 23]; Available from: https://academic.oup.com/advances/advance-article/doi/10.1093/advances/nmaa110/5909627

74. Pereira MA. Sugar-Sweetened and Artificially-Sweetened Beverages in Relation to Obesity Risk123. Adv Nutr. 2014 Nov 3;5(6):797–808.

75. 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.

76. 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.

77. Debras C, Chazelas E, Srour B, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Edelenyi FS de, et al. Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. PLOS Medicine. 2022 Mar 24;19(3):e1003950.

78. Ho FK, Gray SR, Welsh P, Petermann-Rocha F, Foster H, Waddell H, et al. Associations of fat and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality: prospective cohort study of UK Biobank participants. BMJ. 2020 Mar 18;368:m688.

79. 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;70(10):791–805.

80. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women1234. Am J Clin Nutr. 2009 Apr;89(4):1037–42.

81. McGlynn ND, Khan TA, Wang L, Zhang R, Chiavaroli L, Au-Yeung F, et al. Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages With Body Weight and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open. 2022 Mar 14;5(3):e222092.

82. Wiebe N, Padwal R, Field C, Marks S, Jacobs R, Tonelli M. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. BMC Med. 2011 Nov 17;9:123.

83. 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.

84. 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.

85. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies123. Am J Clin Nutr. 2014 Sep;100(3):765–77.

86. Qin P, Li Q, Zhao Y, Chen Q, Sun X, Liu Y, et al. Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Epidemiol. 2020 Jul;35(7):655–71.

87. Drewnowski A, Rehm CD. The use of low-calorie sweeteners is associated with self-reported prior intent to lose weight in a representative sample of US adults. Nutr Diabetes. 2016 Mar 7;6:e202.

88. Chia CW, Shardell M, Tanaka T, Liu DD, Gravenstein KS, Simonsick EM, et al. Chronic Low-Calorie Sweetener Use and Risk of Abdominal Obesity among Older Adults: A Cohort Study. PLoS One [Internet]. 2016 Nov 23 [cited 2021 Feb 11];11(11). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5120853/

89. Crichton G, Alkerwi A, Elias M. Diet Soft Drink Consumption is Associated with the Metabolic Syndrome: A Two Sample Comparison. Nutrients. 2015 May 13;7(5):3569–86.

90. Ferreira-Pêgo C, Babio N, Bes-Rastrollo M, Corella D, Estruch R, Ros E, et al. Frequent Consumption of Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and Natural and Bottled Fruit Juices Is Associated with an Increased Risk of Metabolic Syndrome in a Mediterranean Population at High Cardiovascular Disease Risk. J Nutr. 2016 Aug;146(8):1528–36.

91. Ebbeling CB, Feldman HA, Steltz SK, Quinn NL, Robinson LM, Ludwig DS. Effects of Sugar-Sweetened, Artificially Sweetened, and Unsweetened Beverages on Cardiometabolic Risk Factors, Body Composition, and Sweet Taste Preference: A Randomized Controlled Trial. Journal of the American Heart Association. 2020 Aug 4;9(15):e015668.

92. Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. Physiol Behav. 2015 Dec 1;152(Pt B):450–5.

93. Schiano C, Grimaldi V, Scognamiglio M, Costa D, Soricelli A, Nicoletti GF, et al. Soft drinks and sweeteners intake: Possible contribution to the development of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Beneficial or detrimental action of alternative sweeteners? Food Research International. 2021 Apr 1;142:110220.

94. 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).

95. Zhang X, Li X, Liu L, Hong F, Zhao H, Chen L, et al. Dose-response association between sugar- and artificially sweetened beverage consumption and the risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of population-based epidemiological studies. Public Health Nutr. 2021 Aug;24(12):3892–904.

96. Cannon CP. Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors. Clin Cornerstone. 2007;8(3):11–28.

97. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. Circulation. 2007 Jul 31;116(5):480–8.

98. Cohen L, Curhan G, Forman J. Association of Sweetened Beverage Intake with Incident Hypertension. J Gen Intern Med. 2012 Sep;27(9):1127–34.

99. Winkelmayer WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. JAMA. 2005 Nov 9;294(18):2330–5.

100. Fagherazzi G, Gusto G, Affret A, Mancini FR, Dow C, Balkau B, et al. Chronic Consumption of Artificial Sweetener in Packets or Tablets and Type 2 Diabetes Risk: Evidence from the E3N-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. Ann Nutr Metab. 2017;70(1):51–8.

101. Swithers SE, Laboy AF, Clark K, Cooper S, Davidson TL. Experience with the high-intensity sweetener saccharin impairs glucose homeostasis and GLP-1 release in rats. Behavioural Brain Research. 2012 Jul 15;233(1):1–14.

102. 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

Table 1. Baseline characteristics of the study population, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 103,388)[1]

Characteristics	All participants	Categories of artificial sweetener intakes[2]			*P* Value[3]
		Non-consumers	Lower consumers	Higher consumers	
Number of participants (%)	103,388	65,028 (62.90)	19,221 (18.59)	19,139 (18.51)	
Age, years (mean (SD))	42.22 (14.41)	42.96 (14.64)	41.94 (14.42)	39.97 (13.35)	<0.0001
Female sex	82,485 (79.78)	50,160 (77.14)	16,200 (84.28)	16,125 (84.25)	<0.0001
Body mass index, kg/m² (mean (SD))	23.59 (4.33)	23.21 (4.06)	23.68 (4.29)	24.79 (4.99)	<0.0001
Family history of CVD	28,053 (27.44)	17,788 (27.69)	5312 (27.84)	4953 (26.2)	0.0001
Prevalent hypercholesterolemia	7696 (7.44)	4525 (6.96)	1676 (8.72)	1495 (7.81)	<0.0001
Prevalent hypertriglyceridemia	1321 (1.28)	709 (1.09)	280 (1.46)	332 (1.73)	<0.0001
Prevalent hypertension	7125 (6.89)	4297 (6.61)	1448 (7.53)	1380 (7.21)	<0.0001
Education level					<0.0001
No	16,652 (16.24)	10,814 (16.78)	2935 (15.37)	2903 (15.3)	
Yes, <2 years	16,282 (15.88)	10,324 (16.02)	2897 (15.18)	3061 (16.13)	
Yes, ≥2 years	69,577 (67.87)	43,309 (67.2)	13,258 (69.45)	13,010 (68.57)	
Smoking status					<0.0001
Current	14,894 (14.42)	9387 (14.45)	2292 (11.93)	3215 (16.81)	
Former	41,302 (39.98)	25,533 (39.3)	7895 (41.09)	7874 (41.16)	
Never	47,121 (45.61)	30,052 (46.25)	9028 (46.98)	8041 (42.03)	
Physical activity level[4]					<0.0001
Low	21,823 (21.11)	13,374 (20.57)	4167 (21.68)	4282 (22.37)	
Moderate	38,376 (37.12)	23,937 (36.81)	7420 (38.6)	7019 (36.67)	
High	28,868 (27.92)	18,807 (28.92)	5070 (26.38)	4991 (26.08)	
Number of 24-hour dietary records (mean (SD))	5.59 (3.05)	5.31 (3.01)	6.81 (3.1)	5.28 (2.83)	<0.0001
Energy intake without alcohol, kcal/d (mean (SD))	1898.02 (469.8)	1911.4 (477.34)	1888.42 (432.76)	1862.19 (477.55)	<0.0001
Alcohol intake, g/d (mean (SD))	7.71 (11.71)	8.05 (12.19)	7.51 (10.79)	6.79 (10.88)	<0.0001

SFA intake, g/d (mean (SD))	33.18 (12.13)	33.59 (12.29)	33.16 (11.19)	31.81 (12.39)	<0.0001
PUFA intake, g/d (mean (SD))	11.5 (4.94)	11.63 (5.17)	11.31 (4.3)	11.25 (4.75)	<0.0001
Sodium intake, mg/d (mean (SD))	2705.38 (880.94)	2698.58 (897.29)	2711.43 (812.38)	2722.43 (890.75)	0.003
Dietary fibre intake, g/d (mean (SD))	19.4 (7.19)	19.75 (7.48)	18.93 (6.26)	18.69 (7)	<0.0001
Total sugar intake, g/d (mean (SD))	92.69 (33.11)	92.11 (33.49)	94.62 (30.56)	92.73 (34.16)	<0.0001
Added sugar intake, g/d (mean (SD))	38.76 (23.73)	38.5 (23.54)	40.3 (22.46)	38.12 (25.51)	<0.0001
Percentage of energy from added sugar, % (mean (SD))	8.20 (4.18)	8.12 (4.16)	8.58 (3.95)	8.10 (4.45)	<0.0001
Sugary drinks, ml/d (mean (SD))	47.84 (106.7)	42.77 (103.87)	55.15 (97.73)	57.72 (122.53)	<0.0001
Non-alcoholic beverages with no added sugars, ml/d (mean (SD))	1088.67 (536.6)	1063.93 (529.25)	1092.54 (517.02)	1168.85 (571.66)	<0.0001
Fruit and vegetable intake, g/d (mean (SD))	404.83 (220.04)	409.35 (222.68)	397.73 (196.93)	396.59 (232.24)	<0.0001
Red and processed meat intake, g/d (mean (SD))	76.41 (52.70)	74.53 (53.23)	76.10 (46.75)	83.09 (55.89)	<0.0001
Whole-grain food intake, g/d (mean (SD))	34.16 (45.97)	35.71 (49.16)	31.42 (38.4)	31.66 (41.29)	<0.0001
Ultra-processed foods intake, % of the diet in g/d (mean (SD))	17.40 (9.90)	15.96 (9.12)	17.42 (8.61)	22.27 (11.92)	<0.0001
Weight-loss diet during the first two years of follow-up	17585 (17.01)	7729 (11.89)	3654 (19.01)	6202 (32.41)	<0.0001
Artificial sweetener intake, mg/d (mean (SD))	15.76 (48.57)	0.00 (0.00)	7.46 (4.95)	77.62 (89.33)	<0.0001
Aspartame (E 951) intake, mg/d (mean (SD))	9.13 (30.95)	0.00 (0.00)	3.16 (3.96)	46.13 (58.91)	<0.0001
Acesulfame-K (E 950) intake, mg/d (mean (SD))	4.6 (14.9)	0.00 (0.00)	2.71 (2.79)	22.14 (28.43)	<0.0001
Sucralose (E 955) intake, mg/d (mean (SD))	1.59 (16.17)	0.00 (0.00)	1.08 (1.94)	7.49 (36.95)	<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. 16.44 mg/d in men and 18.46 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 89,067 participants, categorized into high, moderate, and low categories according to IPAQ guidelines.

399

Table 2. Associations between total artificial sweeteners, aspartame, acesulfame-K and sucralose intakes and overall cardiovascular, coronary heart and cerebrovascular diseases, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 103,388)[1]

Outcome (number of cases)	Exposure	HR (95% CI)	*P*-value
Cardiovascular diseases (1502 cases)	Total artificial sweeteners	1.09 (1.01 to 1.18)	0.029
	Aspartame	1.03 (0.94 to 1.14)	0.492
	Acesulfame-K	1.18 (0.98 to 1.41)	0.078
	Sucralose	1.11 (0.92 to 1.34)	0.280
Coronary heart diseases (730 cases)	Total artificial sweeteners	1.02 (0.91 to 1.14)	0.794
	Aspartame	0.91 (0.78 to 1.06)	0.219
	Acesulfame-K	1.40 (1.06 to 1.84)	0.017
	Sucralose	1.31 (1.00 to 1.71)	0.046
Cerebrovascular diseases (777 cases)	Total artificial sweeteners	1.18 (1.06 to 1.31)	0.002
	Aspartame	1.17 (1.03 to 1.33)	0.018
	Acesulfame-K	1.01 (0.79 to 1.29)	0.933
	Sucralose	0.99 (0.76 to 1.29)	0.930

[1]Median follow-up times for overall cardiovascular, coronary heart and cerebrovascular diseases were all equal to 9.0 y. Person-years were, respectively 904,205, 904,270 and 904,259. Exposure was coded as log10 of artificial sweetener intake in mg/d + 1. Multivariable Cox proportional hazard models were adjusted for (= main model) age (time-scale), sex, 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), higher educational level (categorical: less than high school degree, <2 y after high school degree, ≥2 y after high school degree), family history of CVD (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/d), daily intakes (continuous, g/d) of: alcohol, sodium, saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, fibre, sugar, fruit and vegetable, red and processed meat.
In addition, models were mutually adjusted for sweetener intake other than the one studied (continuous).

Figures

Figure 1: Relative contribution of each specific artificial sweetener to the total intake of artificial sweeteners (%), NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (n = 103,388)

* *Cyclamates (E952), saccharin (E954), thaumatin (E957), neohesperidine dihydrochalcone (E959), steviol glycoside (E960), aspartame-acesulfame salt (E962)*

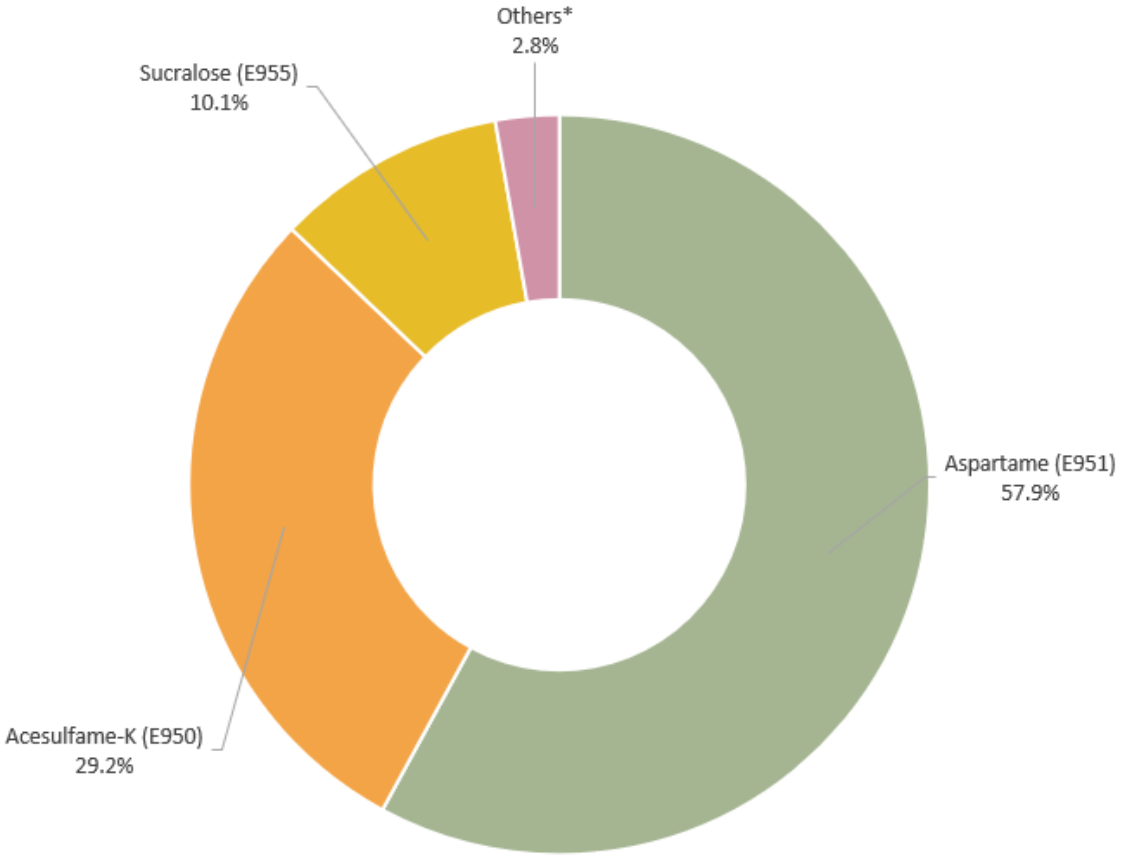
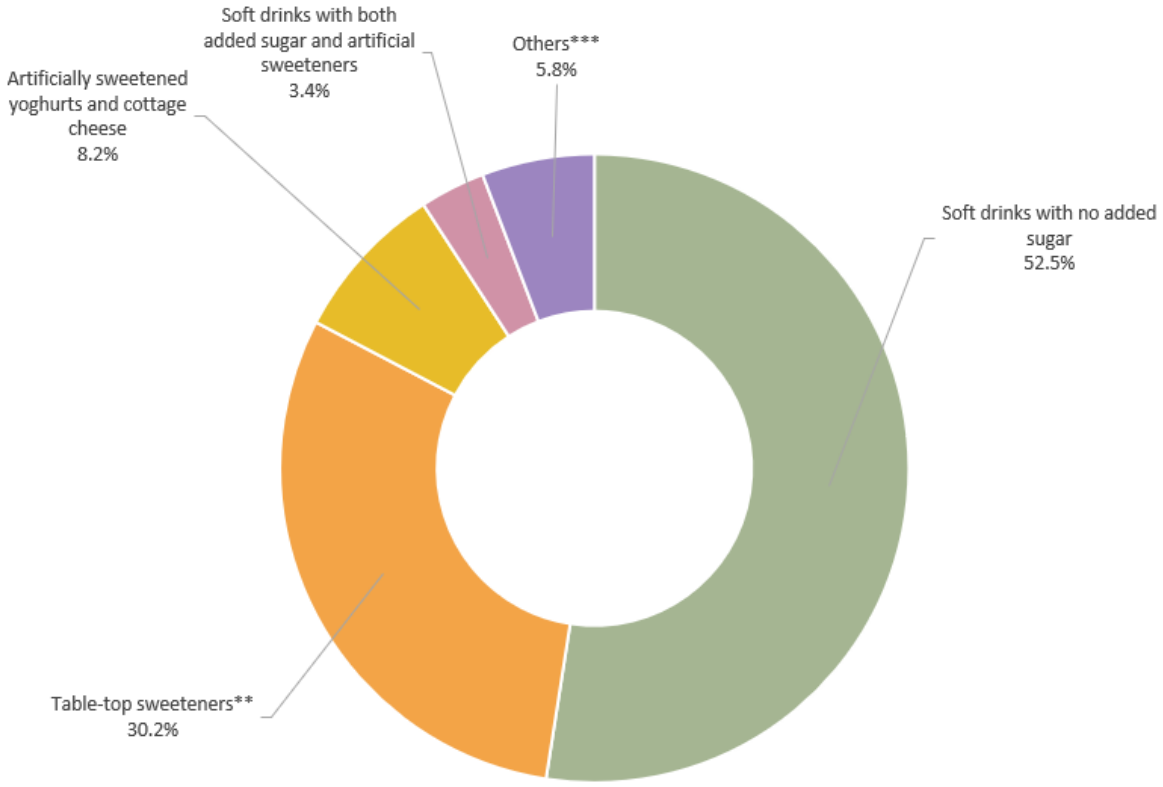


Figure 2: Relative contribution of each food group to the total intake of artificial sweeteners (%), NutriNet-Santé, France, 2009-2021 ($n = 103,388$)

*** Used as tablets, liquid or powder, added by the participants in yogurts, hot drinks, etc. or for cooking*

**** High protein food substitutes, sugary foods, cookies, biscuits, cakes, pastries, breakfast cereals, sauces, savoury foods, ultra-processed fish products*



Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases in the prospective NutriNet-Santé cohort

Charlotte Debras et al.

Online Data Supplements

Supplementary Methods

Supplementary Method 1. Methodology for identification of under-energy reporting and validation studies for the 24h web-based dietary records

Energy under-reporting was identified using Black's method (1,2) based on the original method developed by Goldberg et al. (3), 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 (4) 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/intervariabilities 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 this study 21,708 participants (corresponding to 16.7% of the subjects) were considered as under-energy reporters and were excluded from the study. This proportion of under-reporters is common, for instance in the nationally representative INCA 3 study conducted in 2016 by the French Food Safety Agency (5) 18% of adults participants were identified as under-reporters using the Black method.

Supplementary Method 2. Methodology for food additives/artificial sweetener intake assessment

Artificial sweetener intake of each participant was evaluated through the 24h-dietary record tool which collects information on brands and commercial names of industrial product. The methodology for food additive exposure in the NutriNet-Santé cohort has been described in details elsewhere (6). Qualitative information on presence or absence of each food additive in each specific food/beverage consumed was obtained from 3 large-scale composition databases: the French food safety agency (ANSES) and National Research Institute for Agriculture, Food and Environment (INRAE) database Oqali (7) (https://www.oqali.fr/oqali_eng/), Open Food Facts (https://fr-en.openfoodfacts.org/) (8) [OFF] and Mintel's Global New Products Database

[GNPD] (9). Dynamic matching was applied, meaning that products were matched date-to-date: the date of consumption of each food or beverage declared by each participant was taken into account for matching the product to the closest composition data, thus accounting for potential reformulations. For example, if an artificially sweetened yoghurt of a certain brand was declared by a participant in 2009, it has been matched with its composition around this date. If this same yoghurt brand was declared by a participant in 2015, and if the product has been reformulated by manufacturers, the new composition was used for matching.

For each of the food additives consumed by at least 10% of the NutriNet-Santé cohort participants and/or for which there were hypotheses on suspected health effects (mainly from experimental in vitro/in vivo literature), the main food or beverage vectors (2 to 5) were analysed to retrieve doses (which served to impute doses for similar products). This was the case for aspartame, acesulfame-K and sucralose. In total, quantitative doses of additives were estimated by ≈2700 laboratory assays (either specifically commended by our laboratory for this project – 89% of the assays regarding artificial sweeteners – or performed by accredited laboratories upon request of the consumer association "UFC Que Choisir") on different food matrices for the main additive/food vectors pairs 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) (10).

Supplementary Method 3. Supplementary methods for cases ascertainment

We understand this reasoning which is, in theory, logical. However, in practice, the combined method used here is the one that minimizes the risk of undetected cases. Indeed, for date and cause of death, the CépiDC mortality database is a registry, and thus aims for exhaustivity for the entire French population. But in contrast, the National health insurance SNIIRAM medico-administrative databases, not initially designed for research (1), are not exhaustive and require algorithms to identify pathology cases on the basis of care reimbursement data or hospital admissions. Although SNIIRAM databases are conceptually interesting, they allowed us to detect only 8 missing cardiovascular events, showing that our pro-active follow-up procedure in the NutriNet-Santé data was already performant. We also noticed several errors in the sense that medico-administrative databases did not always detect cases that we did using health questionnaires and internal validation based on the hospital report or other evidence from the medical file. These two methods are therefore complementary and the system has been optimized to maximize case detection and validation.

Regarding the extent of the linkage to SNIIRAM databases: when the NutriNet-Santé cohort was launched in 2009, the French legislation did not allow access to individual health insurance data for merging purposes with cohort data. We have gone through several administrative steps and procedures to change things for us and for the rest of the scientific community in France. As a consequence, our research team was the first to obtain the authorization by Decree in the Council of State (n°2013-175) to link data from a general population-based cohort to medico-administrative databases of the National health insurance SNIIRAM database. At the beginning, the social security number of participants, provided on a voluntary basis in NutriNet-Santé questionnaires, was necessary to perform this linkage. But today, access to French medico-administrative databases does not require this information anymore: the name, surname, and date and city of birth are now sufficient. Data of participants who had declared that they did not consent to this linkage (34.75%) were not merged to medico-administrative databases. Results were similar when they were not included in the analyses (n = 83,831 participants, HR=1.07 [0.97 to 1.16], P-value = 0.168 for total artificial sweeteners and CVD risk). Of note, this concept of linkage of cohort data to medico-administrative databases, to which our team contributed as a pioneer, is currently being generalized in France through the "SNDS" (Système National des Données de Santé), which will facilitate the procedures for all public research teams in the future.

Supplementary Method 4. Data collection methods and rationale for adjustment for covariates

Covariate	Coding of the variable	Rationale for inclusion as covariate[1]	Method for collection / measurement[2]
Age	used as time scale in the Cox model	Risk factor for CVD (8)	Self-declaration, validated socio-demographic and lifestyle questionnaire (17)
Sex	categorical: female, male	Risk factor for CVD (8)	Self-declaration, validated socio-demographic and lifestyle questionnaire (17)
Smoking status	categorical: current, former, never	Risk factor for CVD as recognized by the WHO (9)	Self-declaration, validated socio-demographic and lifestyle questionnaire (17)
Number of smoked cigarettes	continuous: pack-years		Self-declaration, validated socio-demographic and lifestyle questionnaire (17)
Higher education	categorical: less than high school degree, <2 y after high school degree, ≥2 y after high school degree	Lower educational level suggested as a CVD risk factor (10)	Self-declaration, validated socio-demographic and lifestyle questionnaire (17)
Physical activity	categorical International Physical Activity Questionnaire [IPAQ] variable: high, moderate, low	Risk factor for CVD as recognized by the WHO (9)	Validated International Physical Activity Questionnaire (18)
Family history of CVD in first degree relatives	categorical: yes, no	Higher risk of developing CVD for people with family history of CVD in first degree relatives (11)	Self-declaration of CVD events for family members (biological parents and siblings) in the health questionnaire
Energy intake without alcohol	continuous variable, kcal/d	Usual adjustment in epidemiological studies to control for confounding. Failure to account for total energy intake can obscure associations between nutrient intakes and disease risk or even reverse the direction of association (12).	24h-dietary records linked with the NutriNet-Santé food composition database, difference between total energy intake and energy from alcohol
Daily intakes of	continuous variables: g/d		24h-dietary records linked with the NutriNet-Santé food composition database
alcohol		Risk factor for CVD as recognized by the WHO (9)	

sugar		Added sugar suggested as a risk factor for CVD (13) + key factor to consider in the context of investigating specifically the role of artificial sweeteners	
sodium		Risk factor for CVD as recognized by the WHO (9)	
saturated fatty acids		Risk factor for CVD (14)	
polyunsaturated fatty acids		Has been suggested to be inversely associated with CVD (14)	
fibre		Has been suggested to be inversely associated with CVD (15)	
fruit and vegetable		Protective factor for CVD as recognized by the WHO (9)	Sum of the food groups: fruit and vegetables
red and processed meat		Has been suggested to be associated with increased risk of CVD (16)	Sum of the food groups: red meat and processed meats
Artificial sweetener intake other than the one studied	continuous variable: mg/d	To account for the role of other artificial sweeteners when studying individual types of artificial sweeteners (i.e., aspartame, acesulfame-K and, sucralose)	24h-dietary records (linkage of the NutriNet-Santé food composition database with the national and international food composition databases containing information on food additives) difference between the total of artificial sweeteners and the specific molecule investigated

[1]In addition to the information provided in this column (related to the association with the studied outcome), these covariates were associated with artificial sweetener intake (=exposure) (cf. table 1).

[2]All questionnaires from the NutriNet-Santé cohort are available on the professional website of the study in a PDF version (https://info.etude-nutrinet-sante.fr/siteinfo/article/52).

Supplementary Method 5. Multiple Imputation by Chained Equations

Missing values for covariates were handled using the Multiple Imputation by Chained Equations (MICE) method (11) (15 imputed datasets) for the following covariates: smoking status (0.07% of missing data), level of education (0.85%), physical activity (13.85%), BMI (1.94%) and family history of cardiovascular event (1.13%).

Supplementary Method 6. Supplementary methods and results for substitution analyses

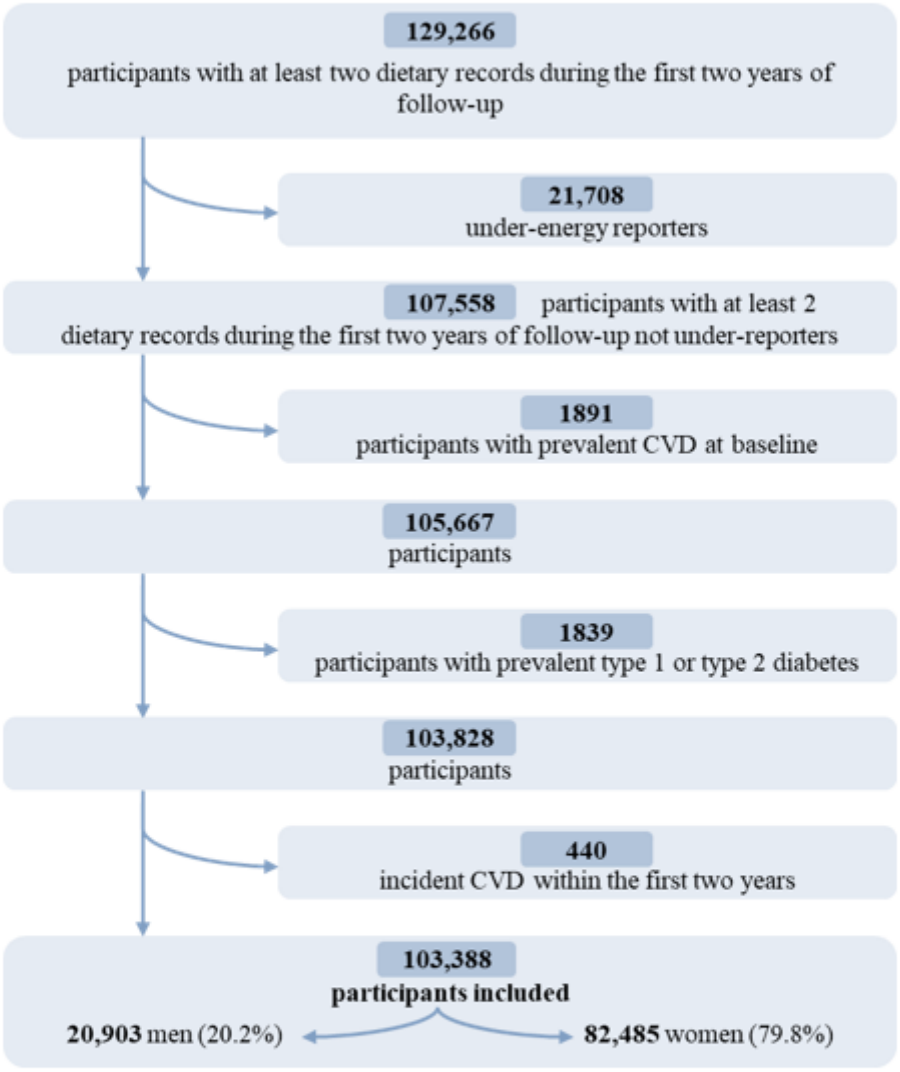
Substitution analyses were performed by entering both added sugars and artificial sweeteners into the model. Hazard ratios and 95% confidence interval for substituting artificial sweeteners for added sugars was estimated using the difference in coefficients obtained from this model. To perform these analyses, we first had to ensure that the added sugars and artificial sweetener variables used in the substitution models were of the same order of magnitude. Indeed, given their sweetening power, artificial sweeteners are consumed in much lower amounts than added sugars (average intake of 15.76 mg/d among our study sample, versus 38.76 g/d for added sugars). Therefore, we used the sweetening power of each artificial sweetener to estimate the amount of added sugar that would have been consumed for a similar taste. For instance, aspartame being 200 times sweeter than sucrose (12) we computed its equivalent in added sugar by first converting aspartame intake from mg/d to g/d and then multiplying this value by 200. A similar conversion was performed for other molecules of artificial sweeteners (accounting for their specific sweetening power) to obtain equivalent added sugar intakes for each of them. These variables were then summed to obtain the total of artificial sweeteners converted into added sugar equivalents.

Analyses were performed on the main model (used in Table 2). In this population study, HRs for an increase of 10g of added sugar intake were 1.03 [1.00-1.06], P=0.080 for CVD, 1.05 [1.01-1.10], P=0.031 for cerebrovascular and 1.01 [0.96-1.06], P=0.756 coronary heart disease risks.

Substitution analyses did not suggest a benefit for substituting artificial sweeteners for added sugar regarding CVD (HR = 1.00 [0.99-1.01], P=0.278), cerebrovascular (HR = 1.00 [0.99-1.01], P=0.888) or coronary heart disease risks (HR = 1.00 [0.99-1.01], P=0.132).

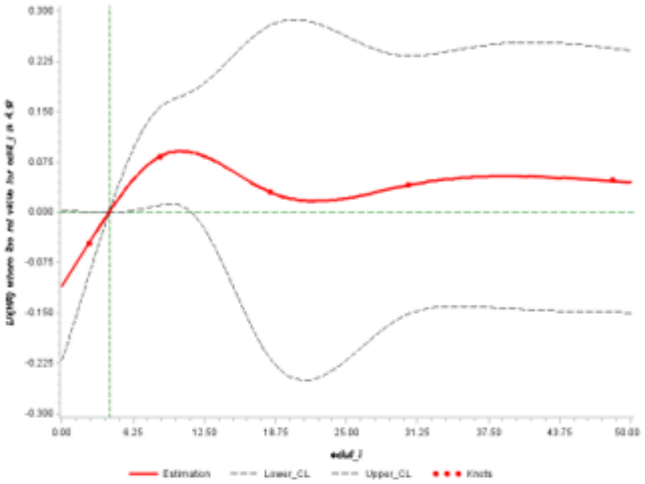
Supplementary Figures

Supplementary Figure 1. Flowchart for the selection of the study population, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021

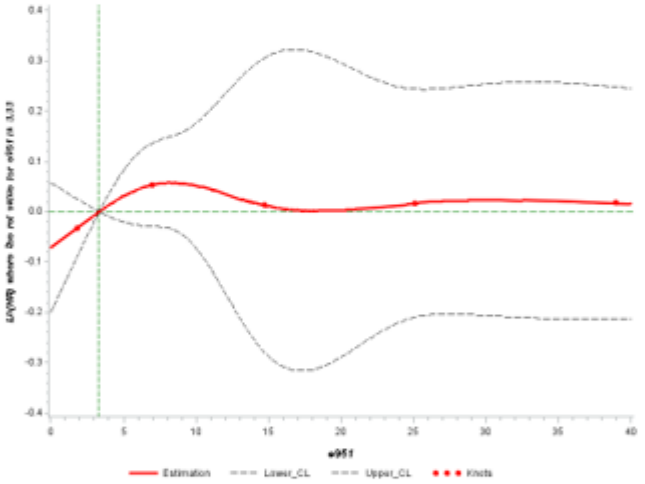


Supplementary Figure 2. Restricted Cubic Splines (RCS) functions with the SAS macro developed by Desquilbet and Mariotti (24)

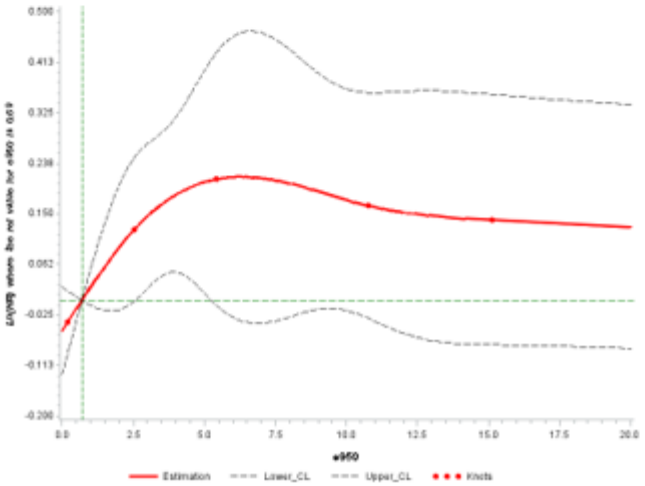
Total artificial sweeteners and CVD – p for non-linearity = 0.067



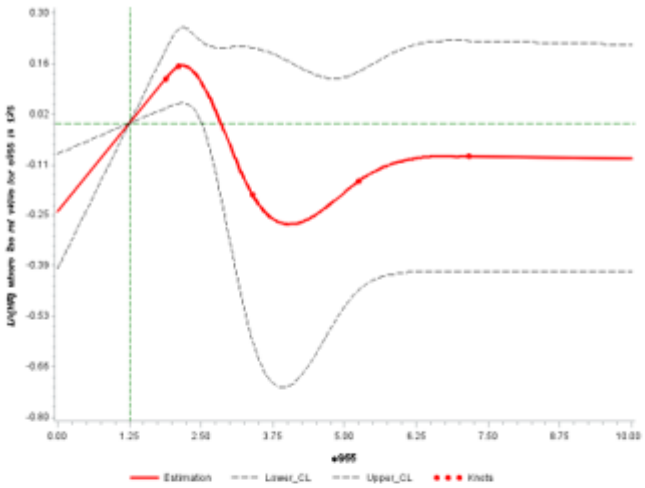
Aspartame and CVD – p for non-linearity = 0.494



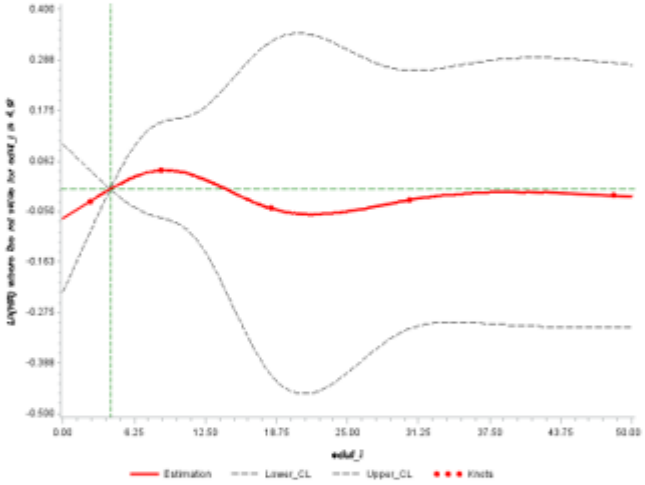
Acesulfame-K and CVD – p for non-linearity = 0.016



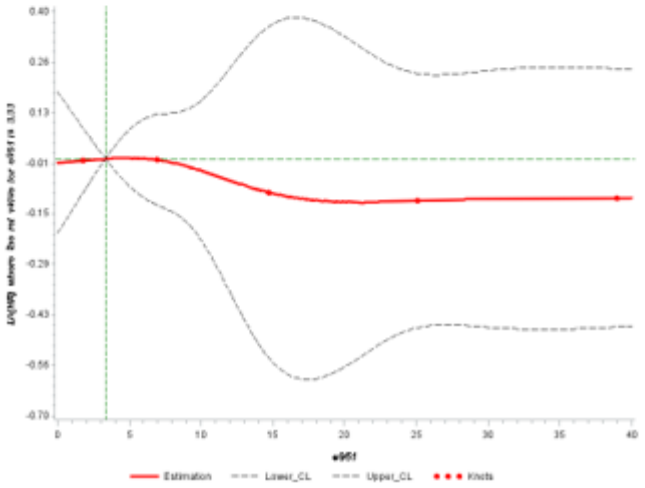
Sucralose and CVD – p for non-linearity = 0.021



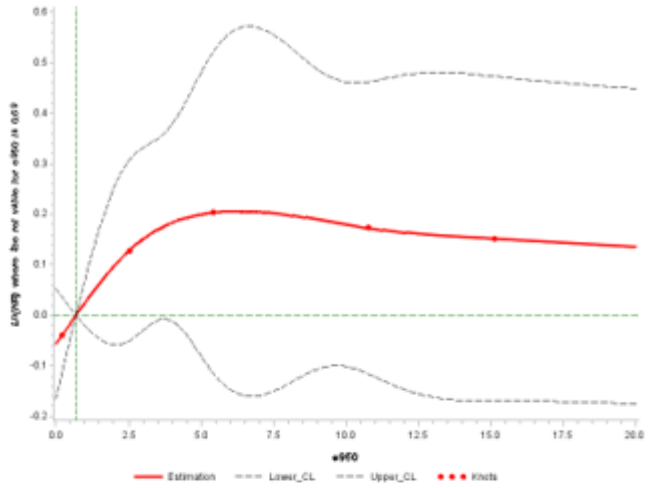
Total artificial sweeteners and coronary heart disease – p for non-linearity = 0.815



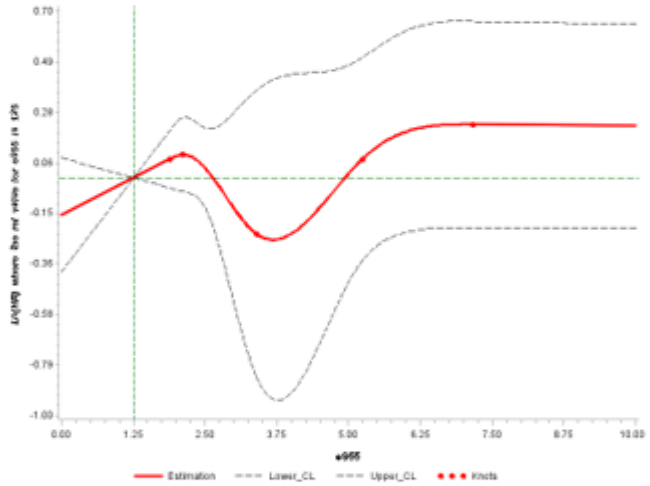
Aspartame and coronary heart disease – p for non-linearity = 0.937



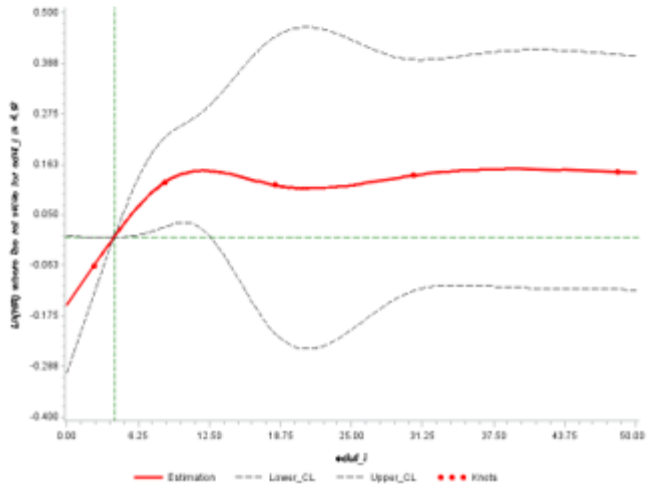
Acesulfame-K and coronary heart disease – p for non-linearity = 0.164



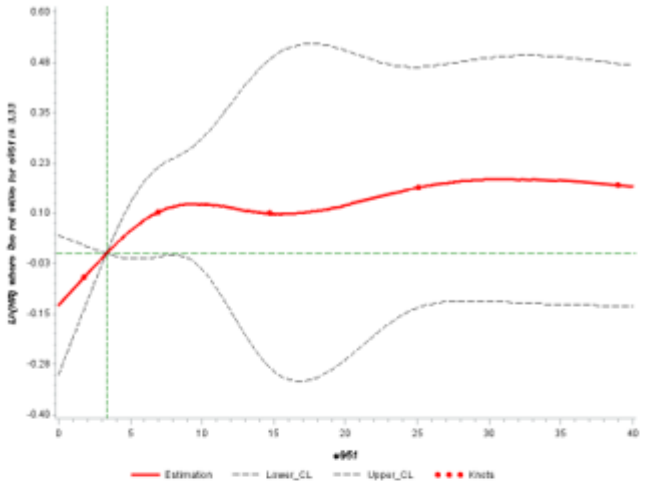
Sucralose and coronary heart disease – p for non-linearity = 0.197



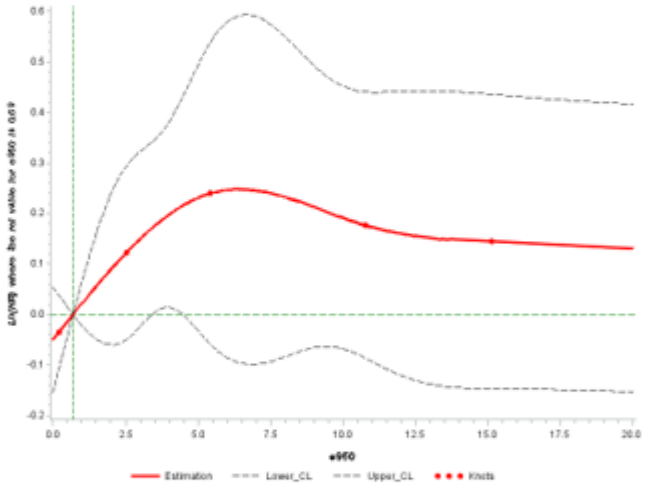
Total artificial sweeteners and cerebrovascular disease – p for non-linearity = 0.018



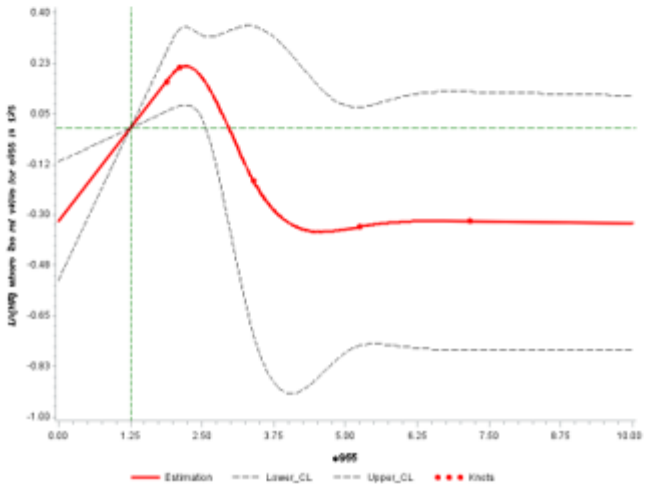
Aspartame and cerebrovascular disease – p for non-linearity = 0.058



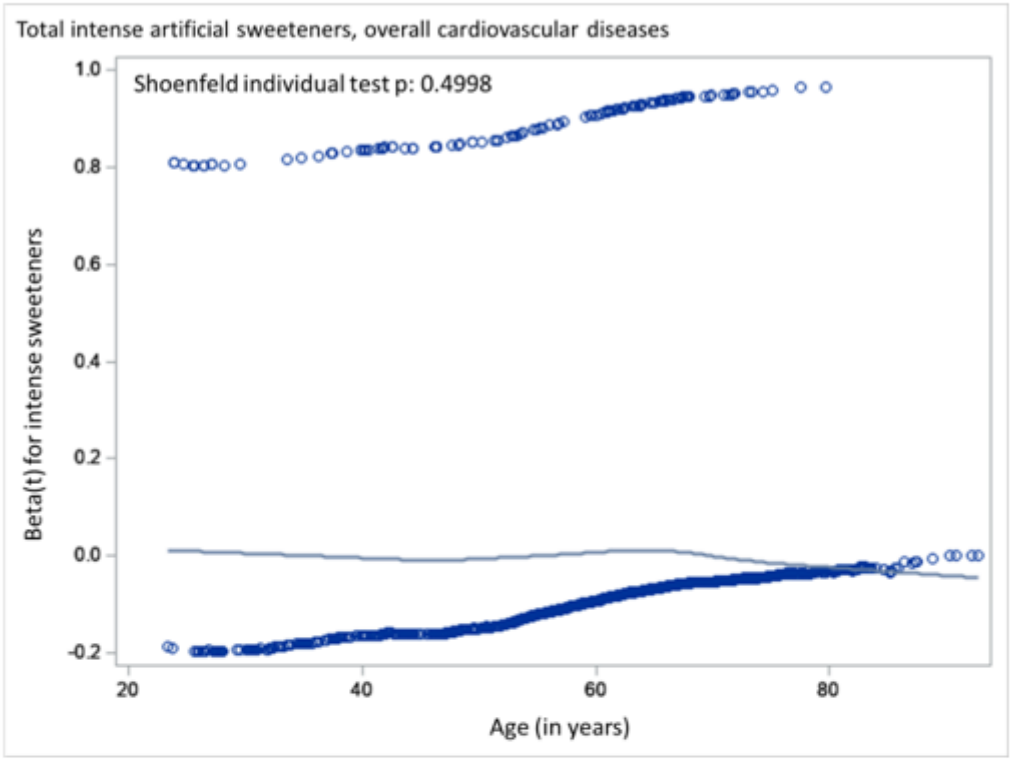
Acesulfame-K and cerebrovascular disease – p for non-linearity = 0.093

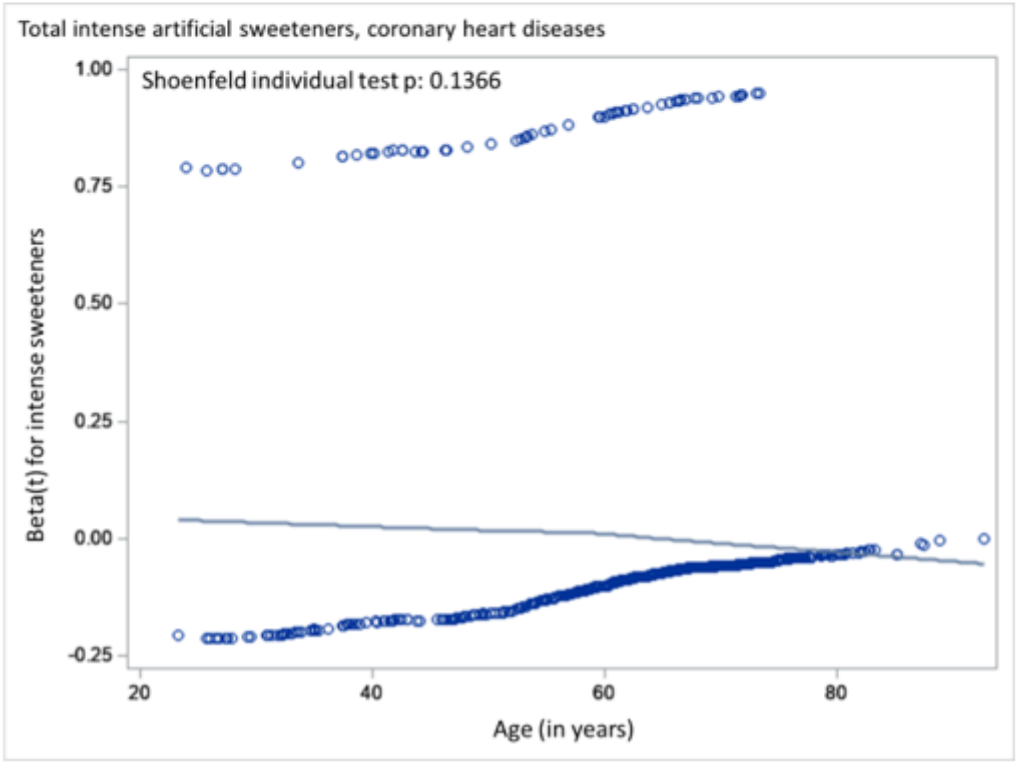


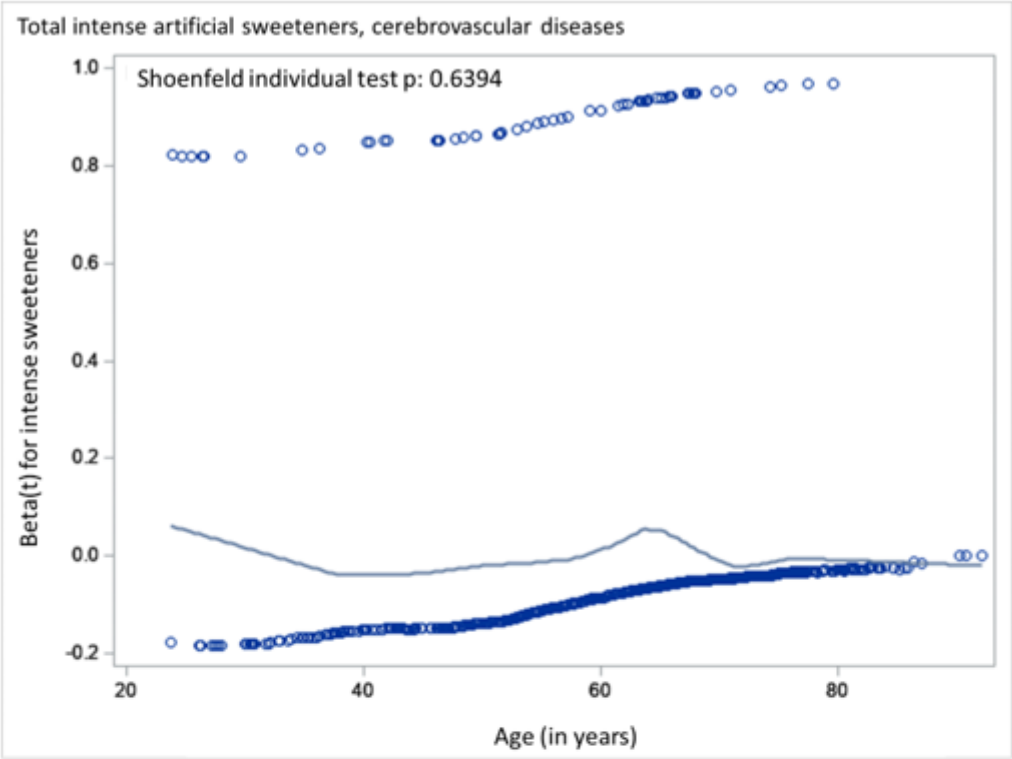
Sucralose and cerebrovascular disease – p for non-linearity = 0.017



Supplementary Figure 3. Proportional hazard assumption testing using rescaled Schoenfeld-type residuals for the association between total artificial sweetener intake and overall cardiovascular, coronary heart, and cerebrovascular diseases

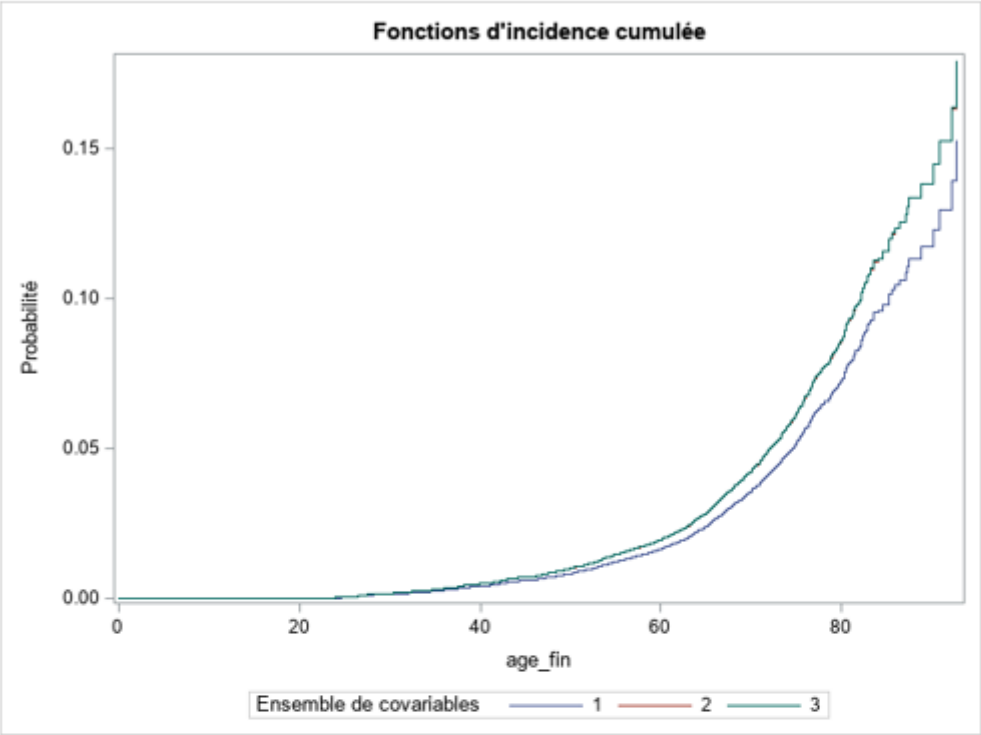




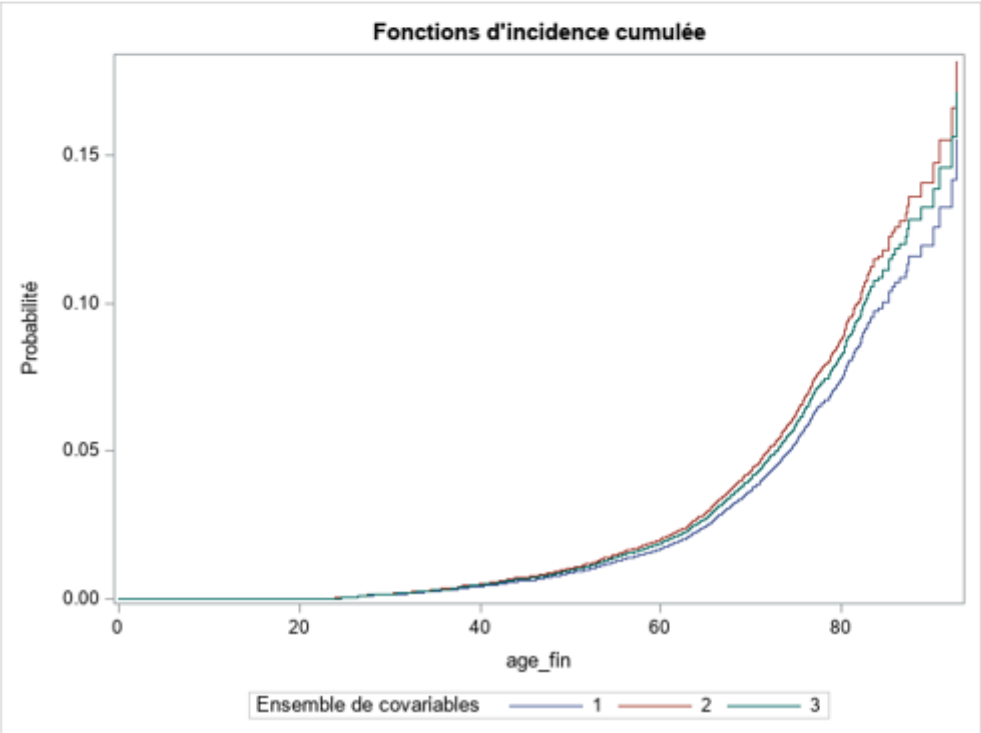

Total intense artificial sweeteners, cerebrovascular diseases
Shoenfeld individual test p: 0.6394
Beta(t) for intense sweeteners
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
20
40
60
80
Age (in years)

Supplementary Figure 4. Cumulative incidence graphs plotted using the Fine and Gray model

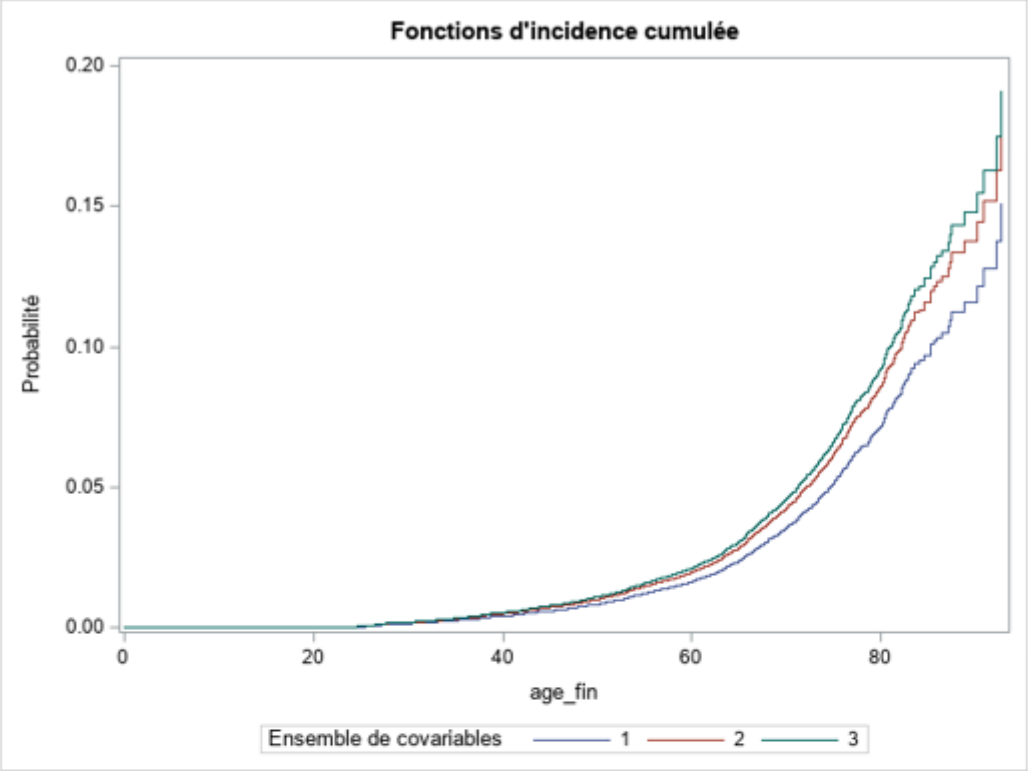
Total artificial sweeteners and CVD



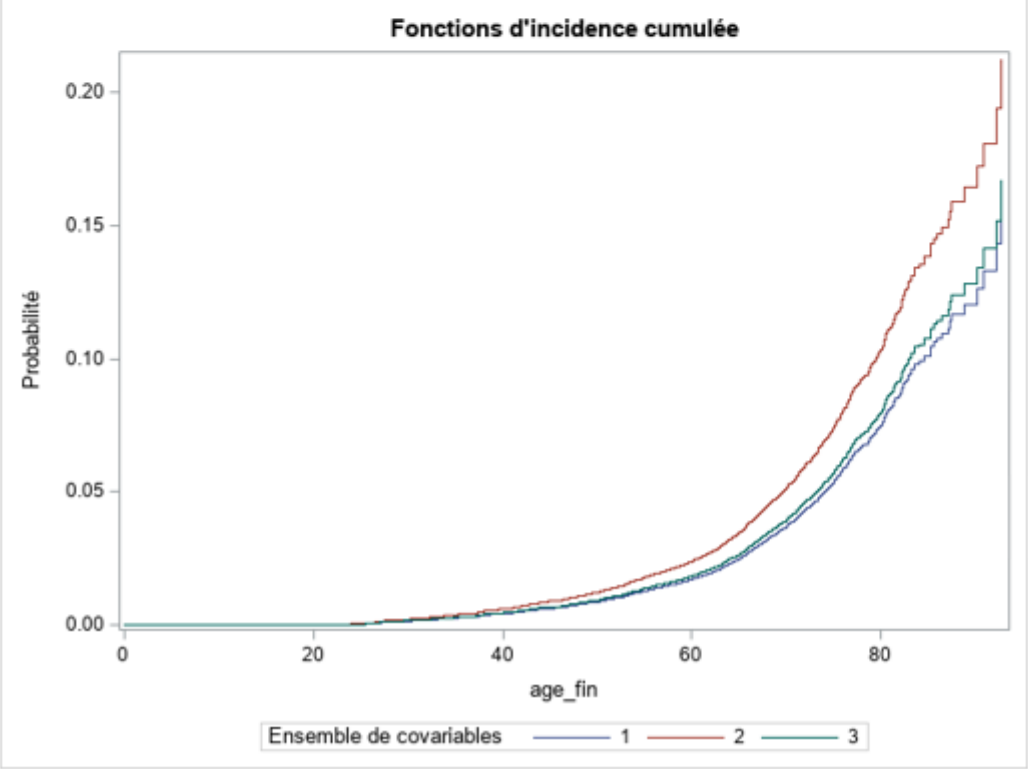
Aspartame and CVD



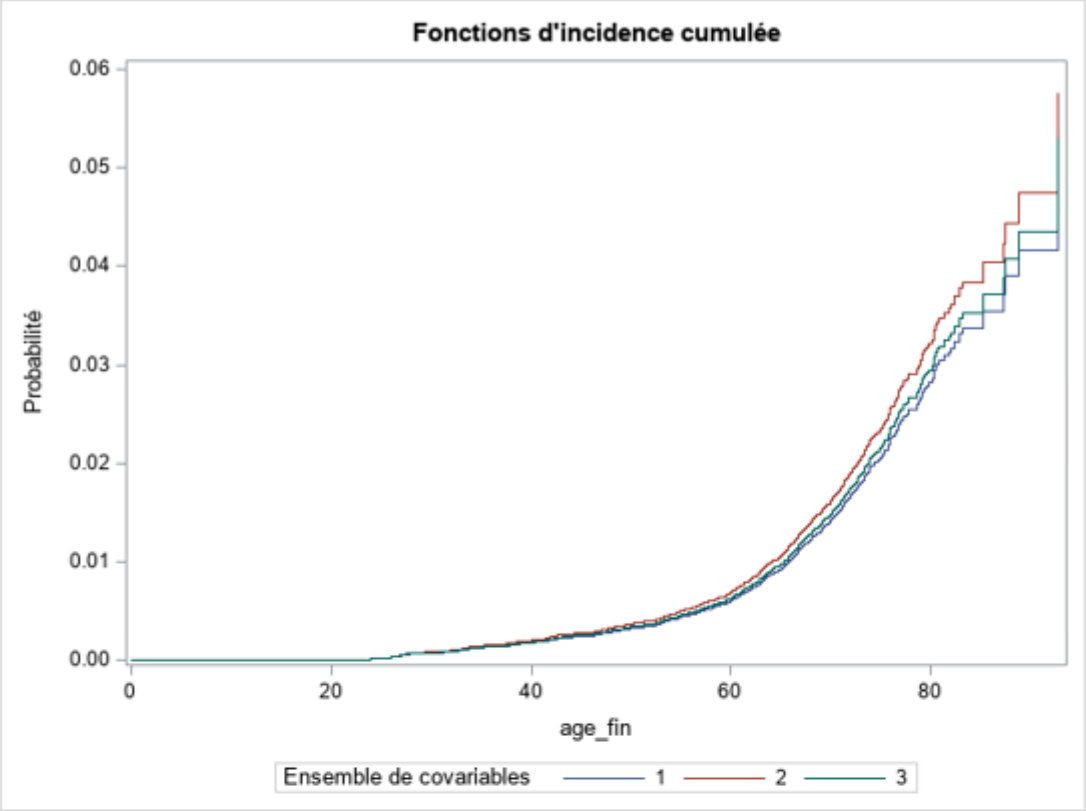
Acesulfame-K and CVD



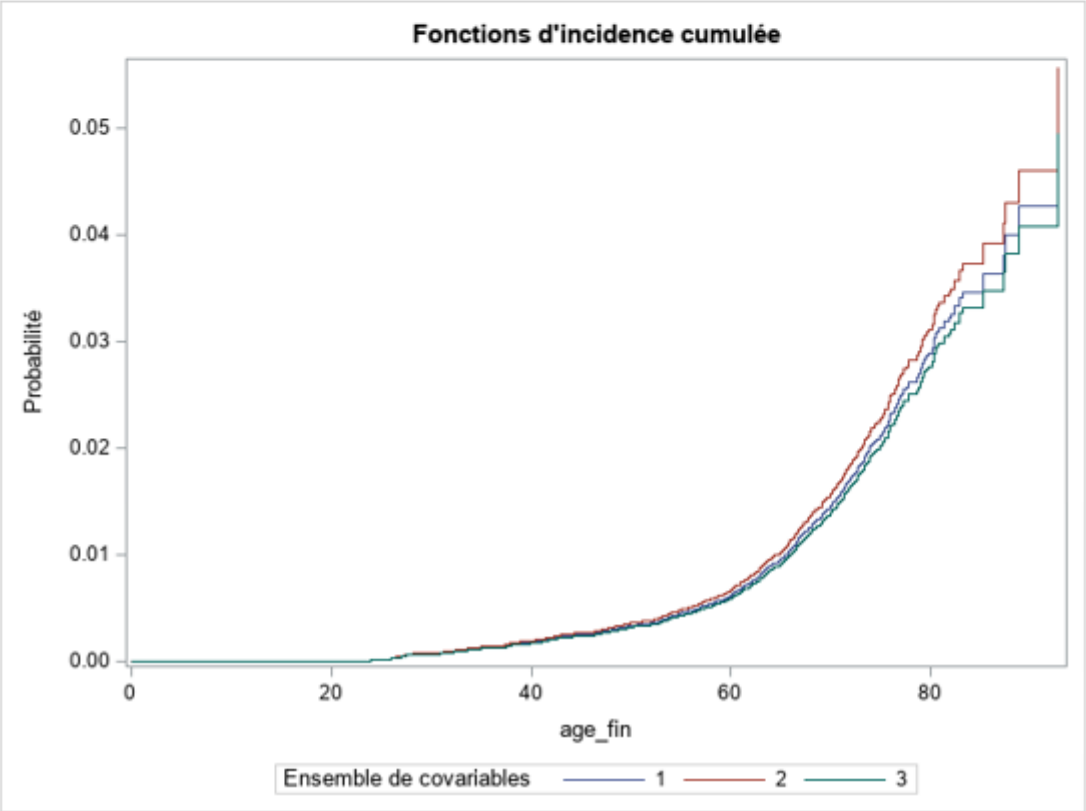
Sucralose and CVD



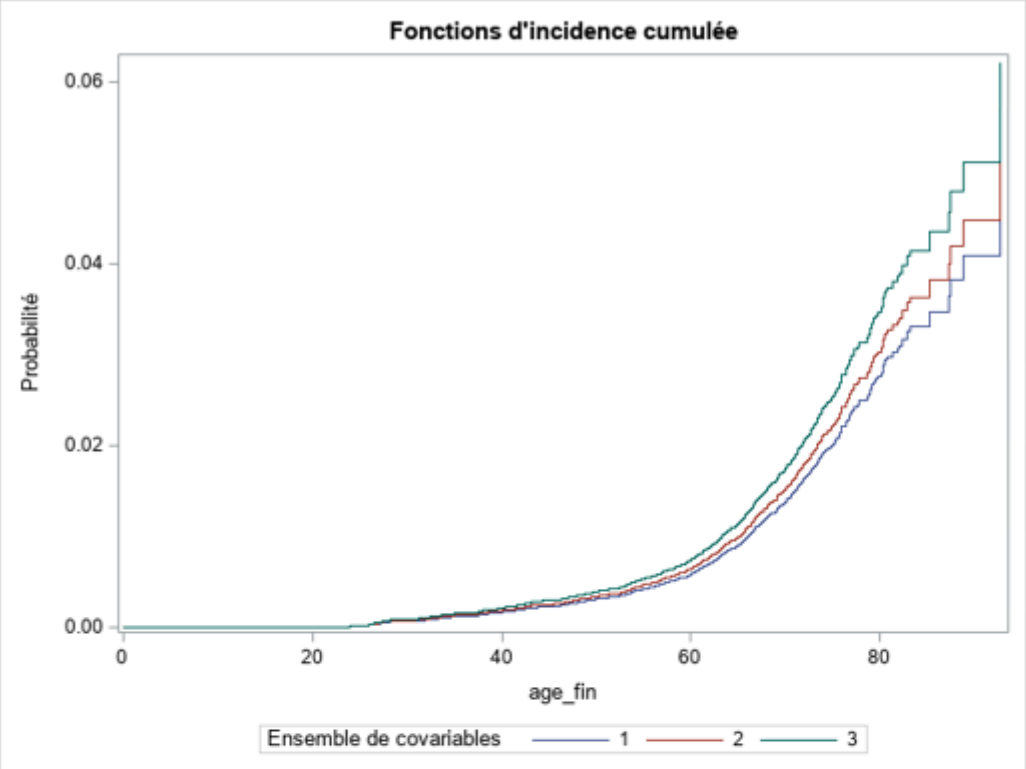
Total artificial sweeteners and coronary heart diseases



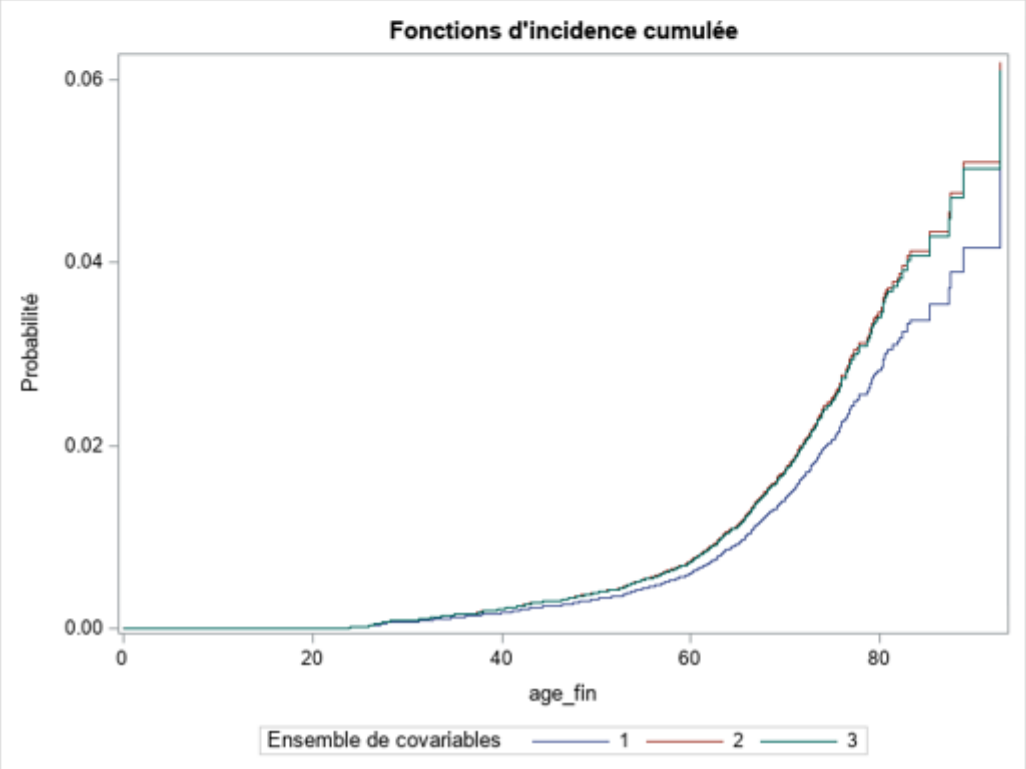
Aspartame and coronary heart diseases



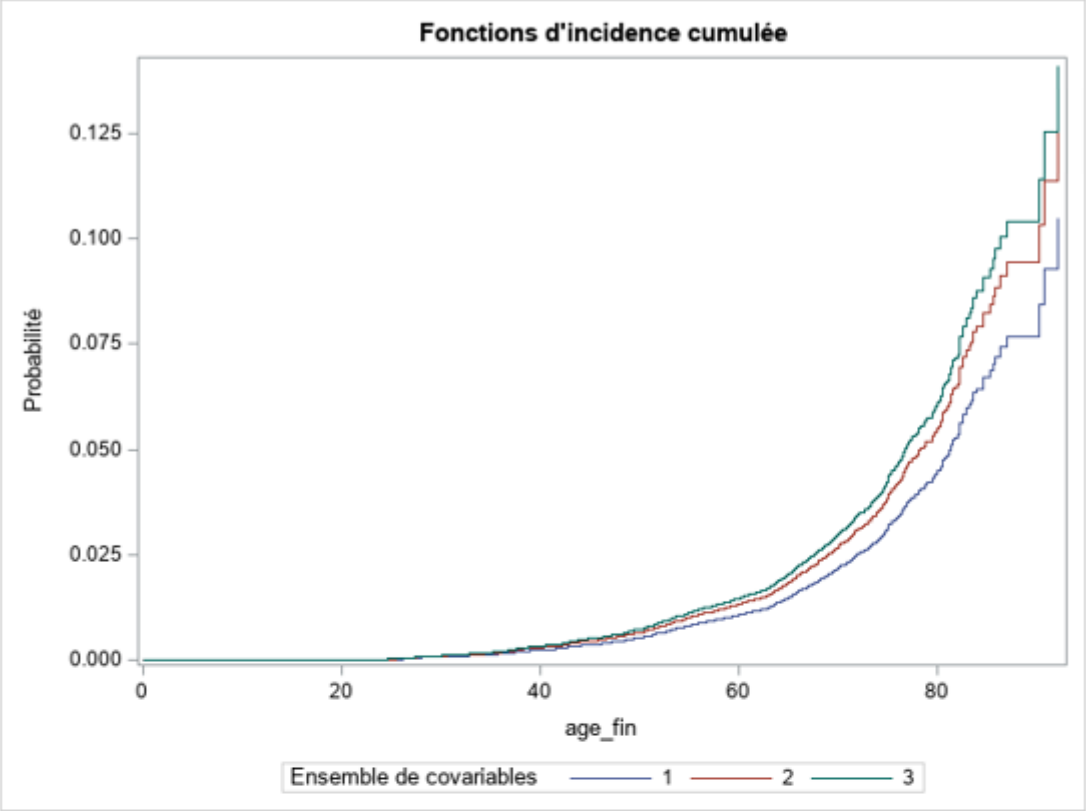
Acesulfame-K and coronary heart diseases



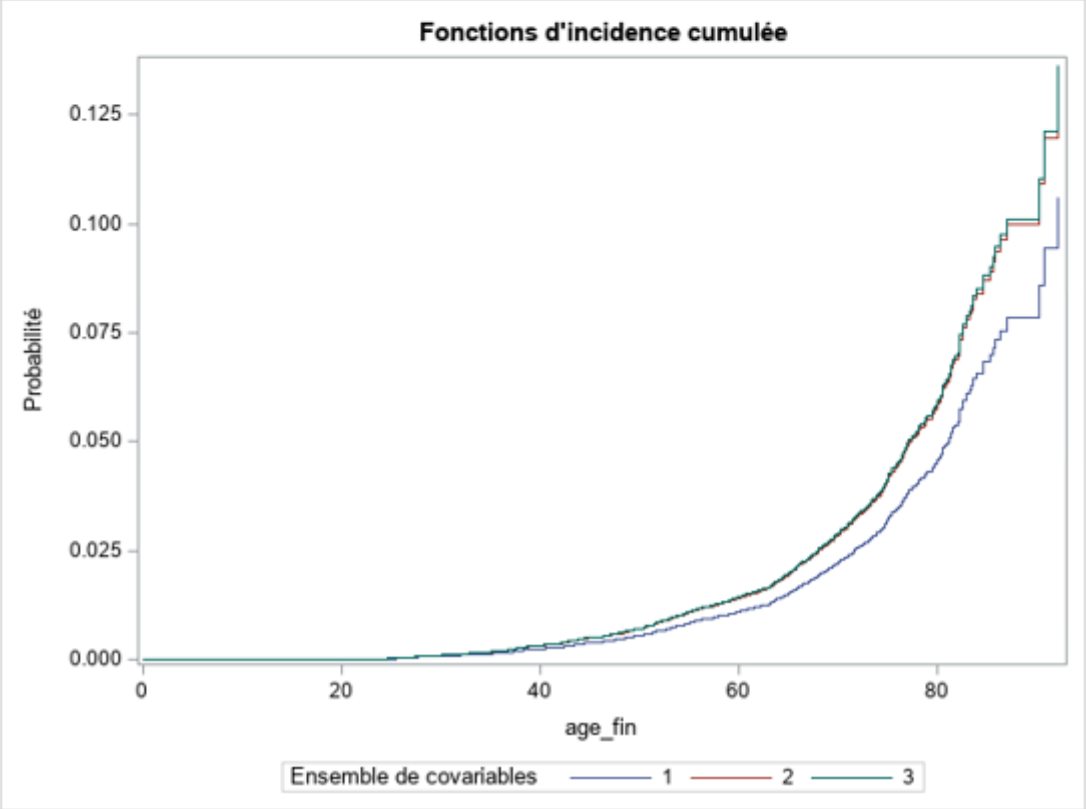
Sucralose and coronary heart diseases



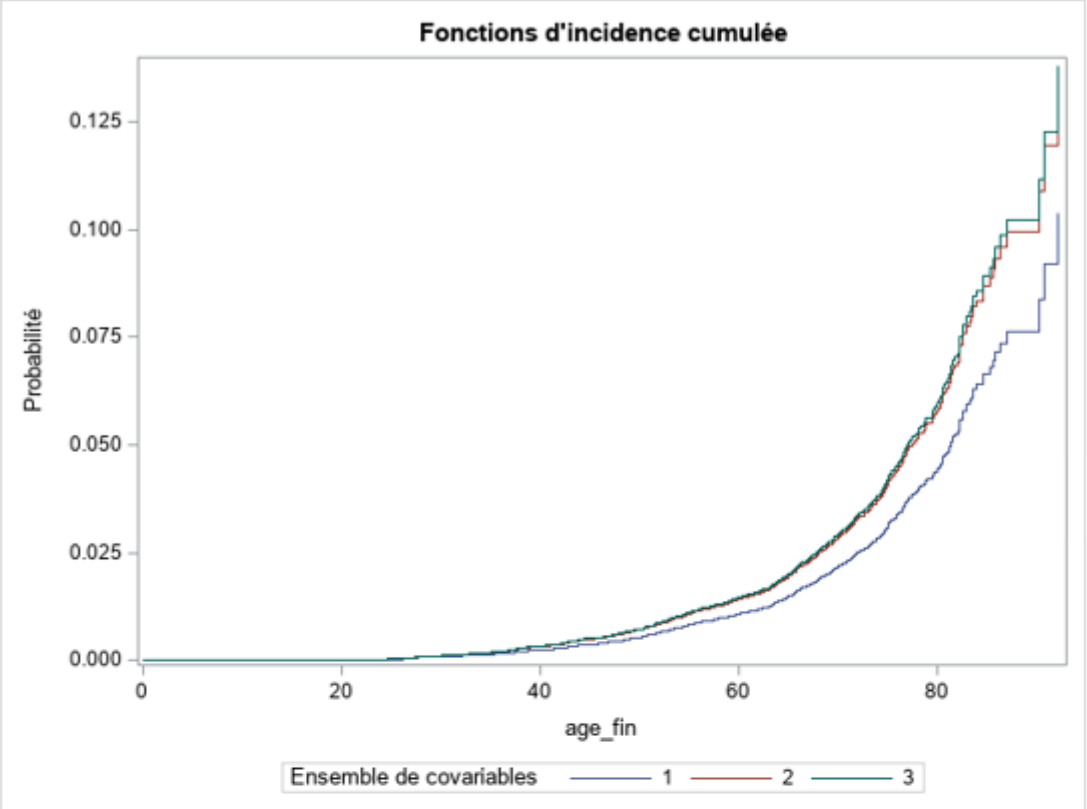
Total artificial sweeteners and cerebrovascular diseases



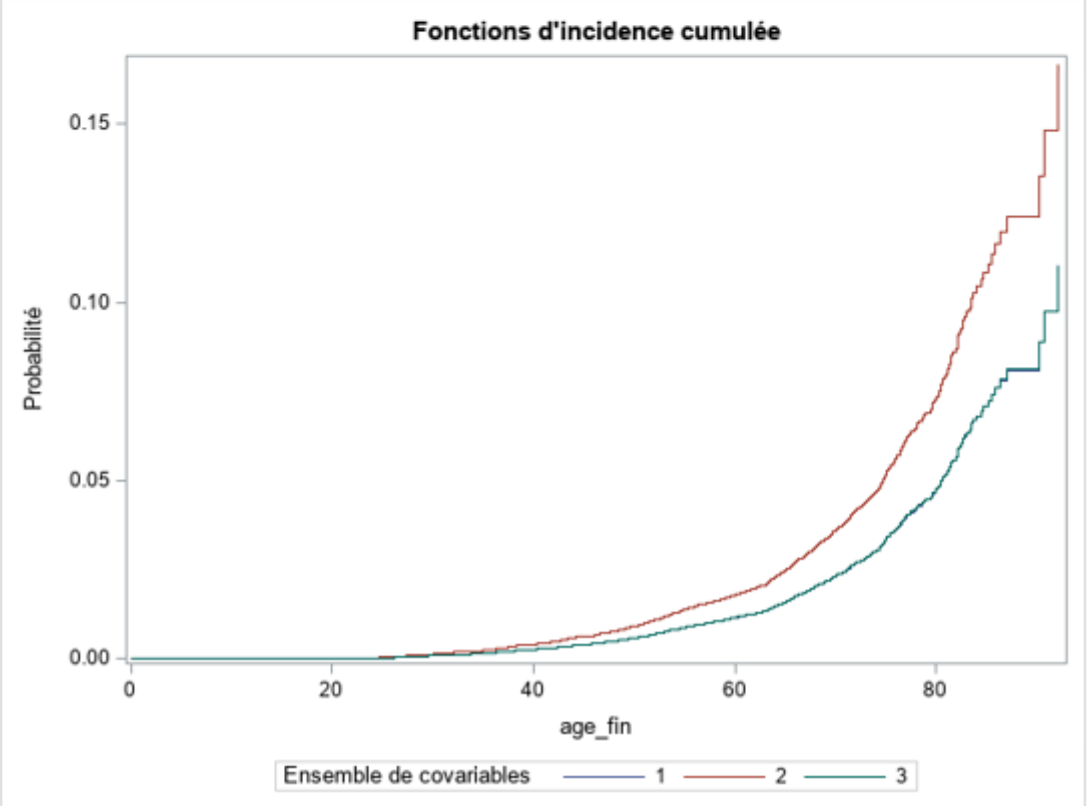
Aspartame and cerebrovascular diseases



Acesulfame K and cerebrovascular diseases

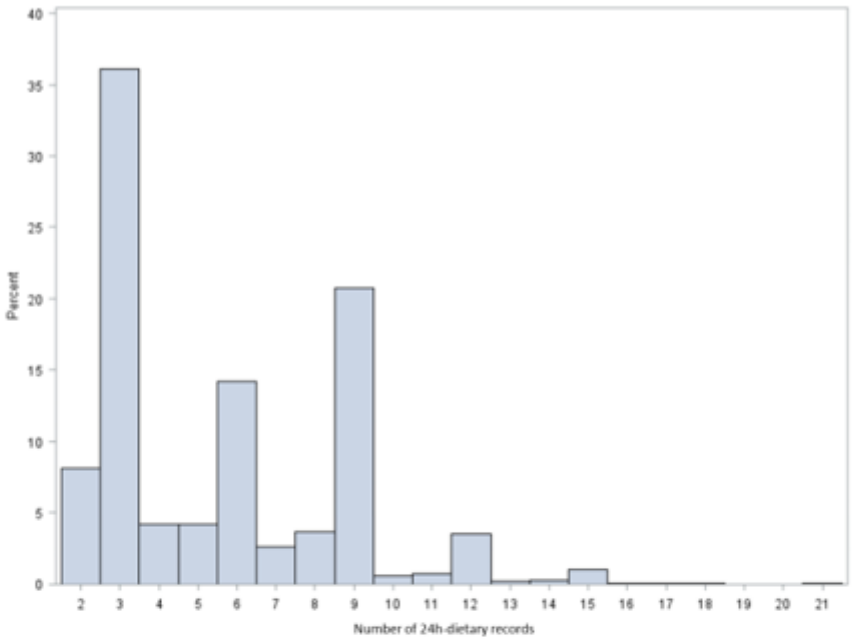


Sucralose and cerebrovascular diseases

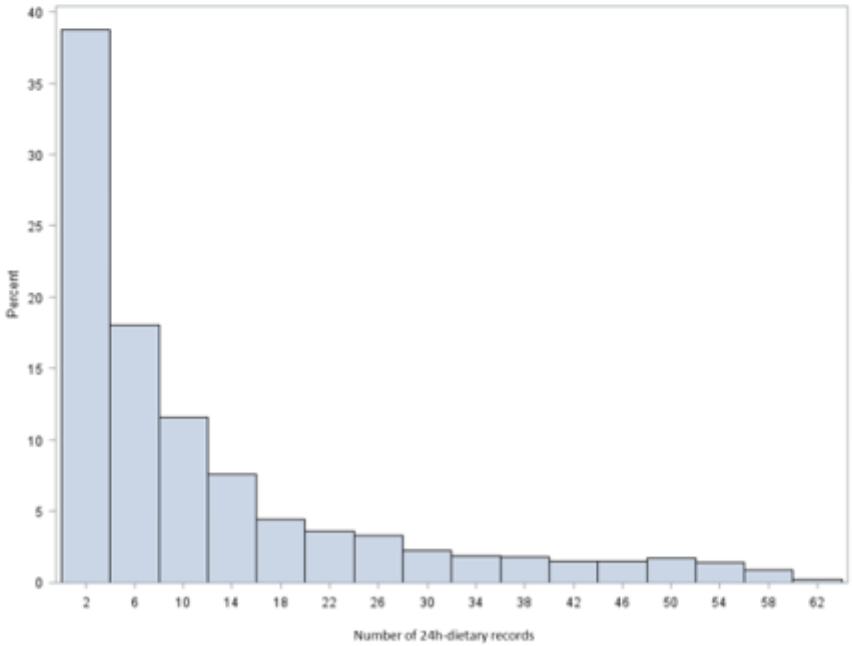


Supplementary Figure 5. Distribution of the number of 24h-dietary records per participants

5.a. Distribution of the number of 24h-dietary records per participant, during the first two years of follow-up (NutriNet-Santé cohort, n=103,388)

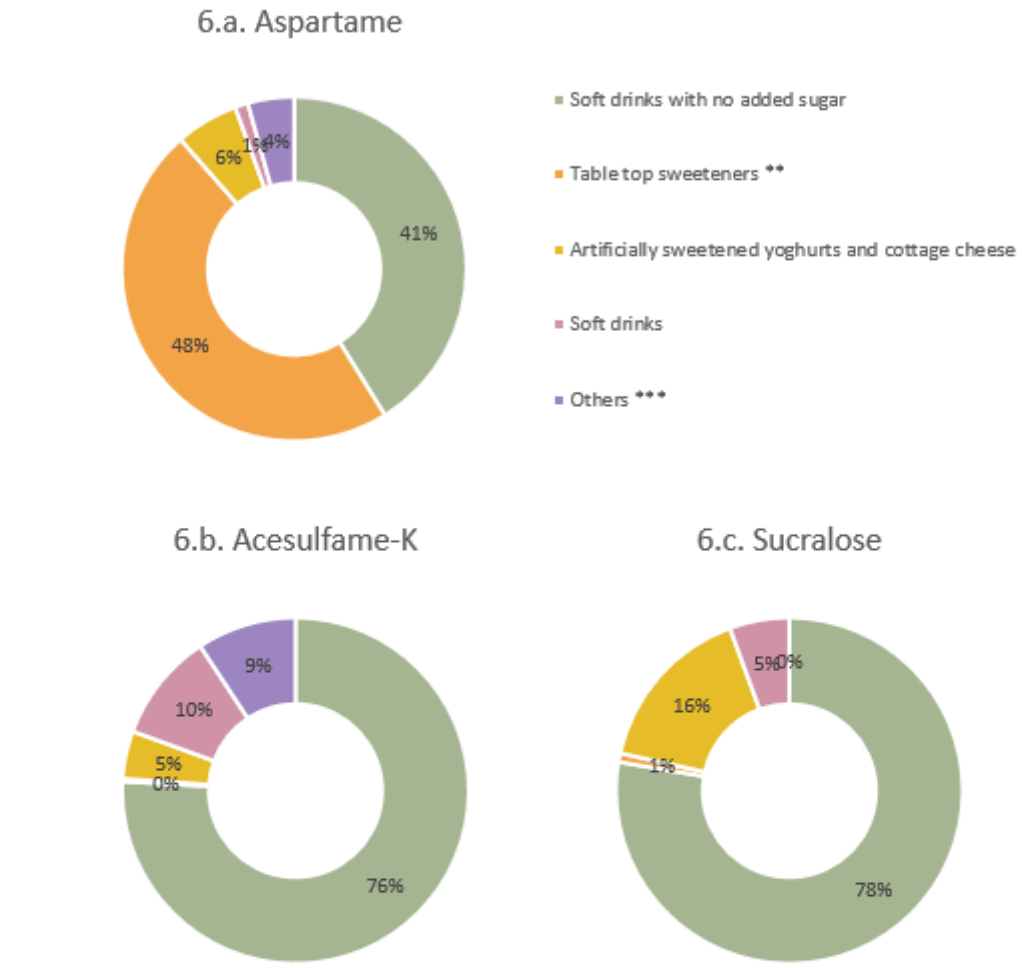


5.b. Distribution of the number of 24h-dietary records per participant, during the overall follow-up (NutriNet-Santé cohort, n=103,388)



Note for the interpretation of the graphs: Only two dietary records at baseline were mandatory to be included in the study. Other records were optional. Besides, the recruitment in the NutriNet-Santé cohort is open and still ongoing, therefore some participants have only been included for three years for instance (and not from 2009), median follow-up time: 9.0 y.

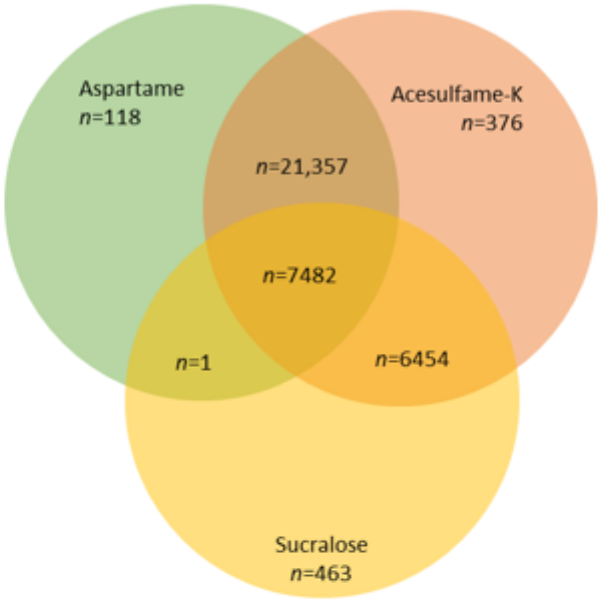
Supplementary Figure 6. Relative contribution of each food group to the intake of each artificial sweetener (%), NutriNet-Santé, France, 2009-2021 (n = 103,388)



** *Used as tablets, liquid or powder, added by the participants in yogurts, hot drinks, etc. or for cooking*

*** *High protein food substitutes, sugary foods, cookies, biscuits, cakes, pastries, breakfast cereals, sauces, savoury foods, ultra-processed fish products*

Supplementary Figure 7. Representation of the number of participants exposed to the main types of artificial sweeteners among consumers (n = 38,360)



Supplementary Tables

Supplementary Table 1. Association between total artificial sweeteners, aspartame, acesulfame-K and sucralose intakes (coded as 3-category variables) and overall cardiovascular, coronary heart and cerebrovascular diseases, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 103,388)[1]

Outcome	Exposure		Non-consumers	Lower consumers[2]	Higher consumers[2]	*P*-trend
Cardiovascular diseases	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	65,028 / 952	19,221 / 304	19,139 / 246	
		HR (95% CI)	1	1.19 (1.05 to 1.36)	1.20 (1.04 to 1.38)	0.003
	Aspartame	Participants / Incident cases	74,430 / 1088	14,473 / 234	14,485 / 180	
		HR (95% CI)	1	1.19 (1.03 to 1.37)	1.11 (0.94 to 1.31)	0.0450
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	67,719 / 982	17,830 / 317	17,839 / 203	
		HR (95% CI)	1	1.20 (1.05 to 1.37)	1.30 (1.09 to 1.55)	0.001
	Sucralose	Participants / Incident cases	88,988 / 1282	7202 / 141	7198 / 79	
		HR (95% CI)	1	1.39 (1.17 to 1.66)	1.07 (0.85 to 1.36)	0.028
Coronary heart diseases	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	65,028 / 478	19,221 / 144	19,139 / 108	
		HR (95% CI)	1	1.15 (0.95 to 1.38)	1.06 (0.85 to 1.31)	0.366
	Aspartame	Participants / Incident cases	74,430 / 548	14,473 / 105	14,485 / 77	
		HR (95% CI)	1	1.09 (0.88 to 1.34)	0.96 (0.75 to 1.23)	0.991
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	67,719 / 493	17,830 / 143	17,839 / 94	
		HR (95% CI)	1	1.10 (0.91 to 1.34)	1.27 (0.99 to 1.64)	0.059
	Sucralose	Participants / Incident cases	88,988 / 629	7202 / 60	7198 / 41	
		HR (95% CI)	1	1.23 (0.94 to 1.61)	1.21 (0.87 to 1.68)	0.094
Cerebrovascular diseases	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	65,028 / 475	19,221 / 160	19,139 / 142	
		HR (95% CI)	1	1.24 (1.03 to 1.49)	1.38 (1.14 to 1.67)	<0.001
	Aspartame	Participants / Incident cases	74,430 / 542	14,473 / 129	14,485 / 106	
		HR (95% CI)	1	1.29 (1.07 to 1.57)	1.31 (1.05 to 1.63)	0.003
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	67,719 / 490	17,830 / 176	17,839 / 111	
		HR (95% CI)	1	1.32 (1.10 to 1.58)	1.37 (1.08 to 1.73)	0.001
	Sucralose	Participants / Incident cases	88,988 / 655	7202 / 82	7198 / 40	

	HR (95% CI)	1	1.57 (1.24 to 1.97)	1.01 (0.73 to 1.40)	0.074

[1]Median follow-up times for overall cardiovascular, coronary heart and cerebrovascular diseases were all equal to 9.0 y. Person-years were, respectively 904,205, 904,270 and 904,259. Multivariable Cox proportional hazard models were adjusted for (= main model) age (time-scale), sex, 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), family history of CVD (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/d), daily intakes (continuous, g/d) of: alcohol, sodium, saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, fibre, sugar, fruit and vegetable, red and processed meat. In addition, all models were mutually adjusted for artificial sweetener intake other than the one studied (continuous).

[2]Sex specific cut-offs among consumers were 16.44 mg/d in men and 18.46 mg/d in women for total artificial sweeteners, 13,30 mg/d in men and 15.04 mg/d in women for aspartame, 5.42 mg/d in men and 5.43 mg/d in women for acesulfame-K and 3.46 mg/d in men and 3.31 mg/d in women for sucralose.

Supplementary Table 2. Association between total artificial sweeteners, aspartame, acesulfame-K and sucralose intakes (coded as 4-category variables) and overall cardiovascular, coronary heart and cerebrovascular diseases, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 103,388)[1]

Outcome	Exposure		Non-consumers	Tertile 1[2]	Tertile 2[2]	Tertile 3[2]	*P*-trend
Cardiovascular diseases	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	65,028 / 952	12,776 / 224	12,797 / 179	12,787 / 147	
		HR (95% CI)	1	1.29 (1.11 to 1.49)	1.14 (0.97 to 1.33)	1.14 (0.95 to 1.36)	0.025
	Aspartame	Participants / Incident cases	74,430 / 1088	9652 / 168	9653 / 131	9653 / 115	
		HR (95% CI)	1	1.24 (1.06 to 1.47)	1.11 (0.93 to 1.34)	1.08 (0.89 to 1.33)	0.111
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	67,719 / 982	11,888 / 230	11,892 / 177	11,899 / 113	
		HR (95% CI)	1	1.21 (1.05 to 1.41)	1.25 (1.06 to 1.47)	1.25 (0.99 to 1.57)	0.002
	Sucralose	Participants / Incident cases	88,988 / 1282	4790 / 108	4810 / 59	4800 / 53	
		HR (95% CI)	1	1.51 (1.24 to 1.84)	1.06 (0.82 to 1.38)	1.11 (0.83 to 1.47)	0.066
Coronary heart diseases	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	65,028 / 478	12,776 / 107	12,797 / 78	12,787 / 67	
		HR (95% CI)	1	1.25 (1.01 to 1.55)	1.00 (0.78 to 1.27)	1.04 (0.80 to 1.35)	0.617
	Aspartame	Participants / Incident cases	74,430 / 548	9652 / 77	9653 / 57	9653 / 48	
		HR (95% CI)	1	1.16 (0.91 to 1.48)	0.98 (0.75 to 1.30)	0.91 (0.67 to 1.23)	0.750
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	67,719 / 493	11,888 / 101	11,892 / 84	11,899 / 52	
		HR (95% CI)	1	1.08 (0.87 to 1.35)	1.22 (0.96 to 1.55)	1.24 (0.89 to 1.73)	0.069
	Sucralose	Participants / Incident cases	88,988 / 629	4790 / 46	4810 / 23	4800 / 32	
		HR (95% CI)	1	1.33 (0.98 to 1.79)	0.88 (0.58 to 1.33)	1.49 (1.03 to 2.16)	0.079
Cerebrovascular diseases	Total artificial sweeteners	Participants / Incident cases	65,028 / 475	12,776 / 117	12,797 / 103	12,787 / 82	
		HR (95% CI)	1	1.32 (1.08 to 1.62)	1.30 (1.05 to 1.62)	1.27 (1.00 to 1.61)	0.003
	Aspartame	Participants / Incident cases	74,430 / 542	9652 / 91	9653 / 75	9653 / 69	
		HR (95% CI)	1	1.33 (1.06 to 1.66)	1.26 (0.99 to 1.61)	1.31 (1.01 to 1.70)	0.005
	Acesulfame-K	Participants / Incident cases	67,719 / 490	11,888 / 131	11,892 / 95	11,899 / 61	
		HR (95% CI)	1	1.37 (1.12 to 1.67)	1.31 (1.05 to 1.65)	1.26 (0.93 to 1.72)	0.007
	Sucralose	Participants / Incident cases	88,988 / 655	4790 / 63	4810 / 36	4800 / 23	
		HR (95% CI)	1	1.71 (1.32 to 2.21)	1.24 (0.88 to 1.74)	0.88 (0.57 to 1.34)	0.217

[1]Median follow-up times for overall cardiovascular, coronary heart and cerebrovascular diseases were all equal to 9.0 y. Person-years were, respectively 904,205, 904,270 and 904,259. Multivariable Cox proportional hazard models were adjusted for (= main model) age (time-scale), sex, 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), family history of CVD (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/d), daily intakes (continuous, g/d) of: alcohol, sodium, saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, fibre, sugar, fruit and vegetable, red and processed meat. In addition, all models were mutually adjusted for artificial sweetener intake other than the one studied (continuous).

[2]Sex specific cut-offs among tertiles of consumers were 8.57 and 30.46 mg/d in men and 9.36 and 34.76 mg/d in women for total artificial sweeteners, 6.95 and 25.08 mg/d in men and 7.49 and 27.72 mg/d in women for aspartame, 2.53 and 10.76 mg/d in men and 2.67 and 10.80 mg/d in women for acesulfame-K and 2.29 and 6.09 mg/d in men and 2.11 and 5.23 mg/d in women for sucralose.

429

Supplementary Table 3. Results from competing risk analyses using cause-specific Cox proportional hazard models, with death and cardiovascular events other than the one studied considered as competing events[1] - Associations between total artificial sweetener, aspartame, acesulfame-K and sucralose intakes and competing events, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 103,388)[2]

Outcome (number of cases)	Exposure	HR (95% CI)	*P*-value
Death, competing for CVD (961 cases)	Total artificial sweeteners	0.96 (0.86 to 1.06)	0.370
	Aspartame	1.02 (0.90 to 1.15)	0.770
	Acesulfame-K	0.94 (0.75 to 1.19)	0.623
	Sucralose	0.87 (0.66 to 1.13)	0.292
Death, competing for CHD (969 cases)	Total artificial sweeteners	0.95 (0.86 to 1.05)	0.337
	Aspartame	1.02 (0.90 to 1.14)	0.797
	Acesulfame-K	0.94 (0.75 to 1.19)	0.618
	Sucralose	0.87 (0.67 to 1.14)	0.302
CVA, competing for CHD (777 cases)	Total artificial sweeteners	1.18 (1.06 to 1.31)	0.002
	Aspartame	1.17 (1.03 to 1.33)	0.017
	Acesulfame-K	1.01 (0.79 to 1.29)	0.934
	Sucralose	0.99 (0.76 to 1.29)	0.924
Death, competing for CVA (973 cases)	Total artificial sweeteners	0.95 (0.86 to 1.05)	0.280
	Aspartame	1.01 (0.90 to 1.14)	0.873
	Acesulfame-K	0.94 (0.75 to 1.18)	0.596
	Sucralose	0.86 (0.66 to 1.13)	0.275
CHD, competing for CVA (730 cases)	Total artificial sweeteners	1.02 (0.91 to 1.14)	0.804
	Aspartame	0.91 (0.78 to 1.06)	0.215
	Acesulfame-K	1.40 (1.07 to 1.84)	0.016
	Sucralose	1.31 (1.00 to 1.70)	0.047

[1]During follow-up, 961; 982 and 993 deaths competing for cardiovascular diseases (overall, coronary heart and cerebrovascular, respectively) occurred. 777 cardiovascular events other than coronary heart and 730 cardiovascular events other than cerebrovascular were diagnosed.

[2]Median follow-up times for overall cardiovascular, coronary heart and cerebrovascular diseases were all equal to 9.0 y. Person-years were, respectively 904,205, 904,270 and 904,259. Exposure was coded as log10 of artificial sweetener intake in mg/d + 1.Multivariable Cox proportional hazard models were adjusted for (= main model) age (time-scale), sex, 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), family history of CVD (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/d), daily intakes (continuous, g/d) of: alcohol, sodium, saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, fibre, sugar, fruit and vegetable, red and processed meat. In addition, all models were mutually adjusted for sweetener intake other than the one studied (continuous).

Supplementary Table 4. Association between total artificial sweetener, aspartame, acesulfame-K and sucralose intakes and specific CVD outcome, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 103,388)[1]

Outcome (number of cases)	Exposure	HR (95% CI)	*P*-value
Myocardial infarction (143 cases)	Total artificial sweeteners	0.88 (0.67 to 1.16)	0.378
	Aspartame	0.83 (0.58 to 1.19)	0.311
	Acesulfame-K	1.38 (0.72 to 2.64)	0.337
	Sucralose	1.14 (0.58 to 2.23)	0.697
Acute coronary syndrome (75 cases)	Total artificial sweeteners	1.21 (0.85 to 1.71)	0.292
	Aspartame	0.90 (0.56 to 1.46)	0.678
	Acesulfame-K	0.91 (0.40 to 2.08)	0.832
	Sucralose	1.73 (0.85 to 3.53)	0.132
Angioplasties (477 cases)	Total artificial sweeteners	0.96 (0.83 to 1.12)	0.597
	Aspartame	0.85 (0.70 to 1.03)	0.096
	Acesulfame-K	1.39 (0.98 to 1.98)	0.065
	Sucralose	1.60 (1.17 to 2.21)	0.004
Angina pectoris (277 cases)	Total artificial sweeteners	1.13 (0.95 to 1.34)	0.181
	Aspartame	1.00 (0.79 to 1.26)	0.997
	Acesulfame-K	1.46 (0.96 to 2.23)	0.076
	Sucralose	1.11 (0.73 to 1.70)	0.622
Strokes (203 cases)	Total artificial sweeteners	1.14 (0.93 to 1.41)	0.219
	Aspartame	1.25 (0.97 to 1.59)	0.079
	Acesulfame-K	0.96 (0.59 to 1.56)	0.875
	Sucralose	0.69 (0.37 to 1.29)	0.248
Transient ischemic events (598 cases)	Total artificial sweeteners	1.18 (1.05 to 1.33)	0.006
	Aspartame	1.14 (0.98 to 1.32)	0.090
	Acesulfame-K	1.00 (0.76 to 1.31)	0.985
	Sucralose	1.06 (0.79 to 1.41)	0.713
CVD without transient ischemic events (904 events)	Total artificial sweeteners	1.03 (0.93 to 1.14)	0.553
	Aspartame	0.97 (0.85 to 1.10)	0.639
	Acesulfame-K	1.34 (1.05 to 1.71)	0.019
	Sucralose	1.15 (0.90 to 1.48)	0.268

[1]Median follow-up times for overall cardiovascular, coronary heart and cerebrovascular diseases were all equal to 9.0 y. Person-years were, respectively 904,205, 904,270 and 904,259. Exposure was coded as log10 of artificial sweetener intake in mg/d + 1. Multivariable Cox proportional hazard models were adjusted for (= main model) age (time-scale), sex, 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), family history of CVD (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/d), daily intakes (continuous, g/d) of: alcohol, sodium, saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, fibre, sugar, fruit and vegetable, red and processed meat. In addition, all models were mutually adjusted for artificial sweetener intake other than the one studied (continuous).

Supplementary Table 5. Association between total artificial sweetener, aspartame, acesulfame-K and sucralose intakes (log10, mg/d) by main food sources (beverages vs. solid food) and CVD risk, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 103,388)[1]

Outcome (number of cases)	Exposure	Food source	HR (95% CI)	*P*-value
Cardiovascular diseases (1502 cases)	Total artificial sweeteners	Beverages	1.14 (1.03 to 1.28)	0.016
		Solid food	0.98 (0.94 to 1.02)	0.980
	Aspartame	Beverages	1.13 (0.96 to 1.34)	0.133
		Solid food	1.04 (0.95 to 1.14)	0.434
	Acesulfame-K	Beverages	1.13 (0.95 to 1.34)	0.171
		Solid food	1.04 (0.94 to 1.14)	0.477
	Sucralose	Beverages	1.09 (0.87 to 1.37)	0.435
		Solid food	1.07 (0.99 to 1.16)	0.110
Coronary heart diseases (730 cases)	Total artificial sweeteners	Beverages	1.16 (0.99 to 1.36)	0.060
		Solid food	0.96 (0.91 to 1.00)	0.063
	Aspartame	Beverages	1.30 (1.03 to 1.66)	0.029
		Solid food	0.91 (0.79 to 1.05)	0.182
	Acesulfame-K	Beverages	1.28 (0.99 to 1.65)	0.057
		Solid food	0.92 (0.79 to 1.06)	0.243
	Sucralose	Beverages	1.31 (0.97 to 1.78)	0.080
		Solid food	0.96 (0.85 to 1.09)	0.532
Cerebrovascular diseases (777 cases)	Total artificial sweeteners	Beverages	1.13 (0.97 to 1.31)	0.110
		Solid food	1.02 (0.95 to 1.09)	0.592
	Aspartame	Beverages	0.99 (0.79 to 1.24)	0.922
		Solid food	1.18 (1.05 to 1.34)	0.006
	Acesulfame-K	Beverages	1.00 (0.79 to 1.26)	0.993
		Solid food	1.18 (1.03 to 1.34)	0.014
	Sucralose	Beverages	0.94 (0.68 to 1.31)	0.717
		Solid food	1.19 (1.06 to 1.33)	0.002

[1]Median follow-up times for overall cardiovascular, coronary heart and cerebrovascular diseases were all equal to 9.0 y. Person-years were, respectively 904,205, 904,270 and 904,259. Exposure was coded as log10 of artificial sweetener intake in mg/d + 1. Multivariable Cox proportional hazard models were adjusted for (= main model) age (time-scale), sex, 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), family history of CVD (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/d), daily intakes (continuous, g/d) of: alcohol, sodium, saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, fibre, sugar, fruit and vegetable, red and processed meat. In addition, all models were mutually adjusted for artificial sweetener intake other than the one studied (continuous).

Supplementary Table 6. Association between total artificial sweeteners, aspartame, acesulfame-K and sucralose intakes and cardiovascular, coronary heart and cerebrovascular diseases, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-2021 (n = 103,388)[1] – Sensitivity analyses

Outcome (number of cases)	Exposure	Model	HR (95% CI)	*P*-value
Cardiovascular diseases (1502 cases)	Total artificial sweeteners	Main	1.09 (1.01 to 1.18)	0.029
		1	1.08 (1.00 to 1.16)	0.064
		2	1.09 (1.01 to 1.18)	0.025
		3	1.10 (1.02 to 1.19)	0.019
		4	1.09 (1.01 to 1.18)	0.035
		5	1.08 (1.00 to 1.17)	0.056
		6	1.09 (1.01 to 1.18)	0.030
		7	1.14 (1.06 to 1.23)	0.001
		8	1.10 (1.02 to 1.19)	0.016
		9	1.08 (1.00 to 1.17)	0.056
		10	1.09 (1.00 to 1.17)	0.041
		11	1.08 (0.99 to 1.18)	0.090
		12	1.09 (0.99 to 1.20)	0.076
	Aspartame	Main	1.03 (0.94 to 1.14)	0.492
		1	1.02 (0.93 to 1.13)	0.660
		2	1.04 (0.95 to 1.14)	0.478
		3	1.04 (0.94 to 1.15)	0.425
		4	1.03 (0.94 to 1.14)	0.502
		5	1.02 (0.93 to 1.13)	0.629
		6	1.03 (0.94 to 1.14)	0.493
		7	1.09 (0.99 to 1.20)	0.0723
		8	1.03 (0.93 to 1.13)	0.587
		9	1.04 (0.94 to 1.15)	0.426
		10	1.03 (0.93 to 1.14)	0.561
		11	1.07 (0.96 to 1.19)	0.238
		12	1.07 (0.95 to 1.20)	0.295
	Acesulfame-K	Main	1.18 (0.98 to 1.41)	0.078
		1	1.17 (0.98 to 1.41)	0.088
		2	1.18 (0.99 to 1.42)	0.070
		3	1.18 (0.99 to 1.42)	0.068
		4	1.18 (0.98 to 1.42)	0.079
		5	1.17 (0.98 to 1.41)	0.090
		6	1.18 (0.98 to 1.41)	0.078
		7	1.32 (1.11 to 1.56)	0.002
		8	1.23 (1.03 to 1.46)	0.025
		9	1.13 (0.94 to 1.36)	0.184
		10	1.18 (0.98 to 1.41)	0.081
		11	1.09 (0.88 to 1.33)	0.430
		12	1.05 (0.84 to 1.31)	0.652
	Sucralose	Main	1.11 (0.92 to 1.34)	0.280
		1	1.11 (0.92 to 1.34)	0.291
		2	1.11 (0.92 to 1.34)	0.264
		3	1.11 (0.92 to 1.34)	0.270

		4	1.11 (0.92 to 1.34)	0.282
		5	1.11 (0.92 to 1.34)	0.276
		6	1.11 (0.92 to 1.34)	0.280
		7	1.07 (0.91 to 1.27)	0.411
		8	1.15 (0.95 to 1.38)	0.147
		9	1.05 (0.87 to 1.27)	0.618
		10	1.11 (0.92 to 1.34)	0.279
		11	0.99 (0.80 to 1.23)	0.929
		12	0.99 (0.78 to 1.24)	0.903
Coronary heart diseases (730 cases)	Total artificial sweeteners	Main	1.02 (0.91 to 1.14)	0.794
		1	1.00 (0.89 to 1.12)	0.983
		2	1.02 (0.91 to 1.15)	0.680
		3	1.03 (0.91 to 1.15)	0.666
		4	1.02 (0.91 to 1.15)	0.762
		5	1.01 (0.90 to 1.14)	0.829
		6	1.02 (0.91 to 1.14)	0.795
		7	1.09 (0.98 to 1.22)	0.123
		8	1.04 (0.94 to 1.16)	0.456
		9	1.00 (0.89 to 1.13)	0.954
		10	1.02 (0.90 to 1.14)	0.799
		11	1.01 (0.88 to 1.15)	0.922
		12	1.00 (0.86 to 1.15)	0.957
	Aspartame	Main	0.91 (0.78 to 1.06)	0.219
		1	0.90 (0.77 to 1.04)	0.160
		2	0.92 (0.79 to 1.07)	0.265
		3	0.92 (0.79 to 1.07)	0.267
		4	0.91 (0.79 to 1.06)	0.234
		5	0.91 (0.78 to 1.06)	0.208
		6	0.91 (0.78 to 1.06)	0.218
		7	1.00 (0.87 to 1.15)	0.983
		8	0.95 (0.83 to 1.09)	0.452
		9	0.91 (0.79 to 1.06)	0.241
		10	0.91 (0.78 to 1.06)	0.217
		11	0.88 (0.74 to 1.04)	0.144
		12	0.94 (0.78 to 1.13)	0.494
	Acesulfame-K	Main	1.40 (1.06 to 1.84)	0.017
		1	1.39 (1.06 to 1.83)	0.019
		2	1.41 (1.07 to 1.85)	0.014
		3	1.41 (1.07 to 1.85)	0.014
		4	1.42 (1.07 to 1.87)	0.014
		5	1.39 (1.06 to 1.83)	0.017
		6	1.40 (1.06 to 1.84)	0.017
		7	1.47 (1.15 to 1.89)	0.002
		8	1.42 (1.11 to 1.82)	0.006
		9	1.34 (1.02 to 1.77)	0.038
		10	1.40 (1.06 to 1.84)	0.017
		11	1.36 (1.00 to 1.85)	0.050
		12	1.04 (0.74 to 1.45)	0.839
	Sucralose	Main	1.31 (1.00 to 1.71)	0.046

		1	1.30 (1.00 to 1.70)	0.049
		2	1.31 (1.01 to 1.71)	0.046
		3	1.31 (1.00 to 1.70)	0.046
		4	1.31 (1.01 to 1.71)	0.044
		5	1.31 (1.01 to 1.71)	0.046
		6	1.31 (1.00 to 1.71)	0.046
		7	1.20 (0.94 to 1.53)	0.137
		8	1.31 (1.02 to 1.68)	0.036
		9	1.24 (0.95 to 1.63)	0.118
		10	1.31 (1.00 to 1.71)	0.046
		11	1.30 (0.97 to 1.74)	0.077
		12	1.29 (0.94 to 1.78)	0.118
Cerebrovascular diseases (777 cases)	Total artificial sweeteners	Main	1.18 (1.06 to 1.31)	0.002
		1	1.16 (1.05 to 1.29)	0.005
		2	1.17 (1.06 to 1.30)	0.003
		3	1.18 (1.06 to 1.31)	0.002
		4	1.18 (1.06 to 1.31)	0.003
		5	1.16 (1.04 to 1.29)	0.007
		6	1.18 (1.06 to 1.31)	0.002
		7	1.20 (1.08 to 1.33)	0.001
		8	1.17 (1.05 to 1.30)	0.004
		9	1.17 (1.05 to 1.30)	0.004
		10	1.17 (1.05 to 1.30)	0.004
		11	1.16 (1.03 to 1.31)	0.014
		12	1.20 (1.06 to 1.36)	0.005
	Aspartame	Main	1.17 (1.03 to 1.33)	0.018
		1	1.16 (1.02 to 1.32)	0.028
		2	1.16 (1.02 to 1.32)	0.024
		3	1.17 (1.03 to 1.33)	0.016
		4	1.17 (1.02 to 1.33)	0.021
		5	1.15 (1.01 to 1.31)	0.036
		6	1.17 (1.03 to 1.33)	0.018
		7	1.19 (1.05 to 1.36)	0.006
		8	1.14 (1.00 to 1.30)	0.044
		9	1.18 (1.03 to 1.34)	0.014
		10	1.16 (1.02 to 1.32)	0.028
		11	1.25 (1.09 to 1.44)	0.002
		12	1.20 (1.03 to 1.41)	0.022
	Acesulfame-K	Main	1.01 (0.79 to 1.29)	0.933
		1	1.01 (0.79 to 1.28)	0.962
		2	1.01 (0.79 to 1.29)	0.920
		3	1.01 (0.80 to 1.29)	0.907
		4	1.01 (0.78 to 1.29)	0.963
		5	1.00 (0.79 to 1.28)	0.995
		6	1.01 (0.79 to 1.29)	0.933
		7	1.17 (0.93 to 1.48)	0.179
		8	1.00 (0.79 to 1.28)	0.974
		9	0.97 (0.76 to 1.25)	0.836
		10	1.01 (0.79 to 1.28)	0.949

	11	0.90 (0.68 to 1.18)	0.443
	12	1.04 (0.78 to 1.39)	0.799
Sucralose	Main	0.99 (0.76 to 1.29)	0.930
	1	0.99 (0.76 to 1.28)	0.918
	2	0.99 (0.76 to 1.29)	0.969
	3	0.99 (0.76 to 1.29)	0.952
	4	0.99 (0.76 to 1.29)	0.923
	5	0.99 (0.76 to 1.29)	0.936
	6	0.99 (0.76 to 1.29)	0.930
	7	1.00 (0.79 to 1.26)	0.969
	8	1.03 (0.80 to 1.34)	0.811
	9	0.94 (0.72 to 1.23)	0.633
	10	0.99 (0.76 to 1.29)	0.931
	11	0.79 (0.57 to 1.08)	0.138
	12	0.80 (0.58 to 1.11)	0.184

[1]Median follow-up times for overall cardiovascular, coronary heart and cerebrovascular diseases were all equal to 9.0 y. Person-years were, respectively 904,205, 904,270 and 904,259. Exposure was coded as log10 of artificial sweetener intake in mg/d + 1. Multivariable Cox proportional hazard models were adjusted for (= main model) age (time-scale), sex, 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), family history of CVD (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous variable: kcal/d), daily intakes (continuous, g/d) of: alcohol, sodium, saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, fibre, sugar, fruit and vegetable, red and processed meat. In addition, all models were mutually adjusted for sweetener intake other than the one studied (continuous).

Model 1: main model, additionally adjusted for prevalent dyslipidaemia.

Model 2: main model, adjusted for "Healthy" and "Western" dietary patterns derived by Principal Component Analysis, not adjusted for fruit and vegetable and red and processed meat. intakes.

Model 3: main model, adjusted for added sugar intakes (continuous, g/d), not adjusted for sugar intakes.

Model 4: main model, additionally adjusted for the proportion of ultra-processed foods intake (continuous, % of ultra-processed in the diet).

Model 5: main model, additionally adjusted for weight-loss diet during the first two years of follow-up (categorical: yes, no).

Model 6: main model, additionally adjusted for weight variation during follow-up.

Model 7: main model, with artificial sweetener exposures coded as time-dependent variables.

Model 8: main model, not excluding participants with prevalent diabetes.

Model 9: main model, additionally adjusted for the number of 24h-dietary records (continuous).

Model 10: main model, additionally adjusted for BMI (continuous, kg/m²).

Model 11: main model, restricting the study population to participants with at least four 24h-dietary records (57,668 participants, 1242 CVD cases, 604 coronary heart diseases and, 641 cerebrovascular diseases).

Model 12: main model, additionally adjusted for social desirability bias (restricted to participants who had answered the social desirability bias questionnaire (25): 38,372 participants, 1091 incident CVD cases, 517 coronary heart diseases and, 578 cerebrovascular diseases).

References

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. Anses. Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3 (INCA 3). 2017.

6. Chazelas E, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, Agaësse C, De Sa A, et al. Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort. Sci rep. 2021 Oct 4;11(1):19680.

7. Observatoire de l'alimentation (Oqali). OQALI - Home page [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: https://www.oqali.fr/oqali_eng/

8. Open Food Facts [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: https://world.openfoodfacts.org/discover

9. Global New Products Database (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/

10. Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO). Codex General Standard for Food Additives (GSFA, Codex STAN 192-1995) [Internet]. Codex Alimentarius Commission; 2019 [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

11. 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.

12. 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

13. Rodgers JLR, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. Journal of Cardiovascular

Development and Disease [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 Feb 6]; Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/pmc/articles/PMC6616540/

14. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. 2013;55.

15. Insee. French classification of education levels (1969) [Internet]. Institut national de la statistique et des études économiques. 2022 [cited 2022 Jun 2]. Available from: https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1076

16. Kubota Y, Heiss G, MacLehose RF, Roetker NS, Folsom AR. Association of Educational Attainment With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA Internal Medicine. 2017 Aug 1;177(8):1165–72.

17. 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.

18. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino S Ralph B, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental Cardiovascular Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Middle-aged AdultsA Prospective Study of Parents and Offspring. JAMA. 2004 May 12;291(18):2204–11.

19. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. Am J Clin Nutr. 1997 Apr;65(4 Suppl):1220S-1228S; discussion 1229S-1231S.

20. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. JAMA Intern Med. 2014 Apr;174(4):516–24.

21. PREDIMED Study Investigators. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. The American Journal of Clinical Nutrition. 2015 Dec 1;102(6):1563–73.

22. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013 Dec 19;347(dec19 2):f6879–f6879.

23. Papier K, Knuppel A, Syam N, Jebb SA, Key TJ. Meat consumption and risk of ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2021 Jul 20;0(0):1–12.

24. 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.

25. Tournois J, Mesnil F, Kop JL. Autoduperie et héteroduperie: Un instrument de mesure de la désirabilité sociale. [Self-deception and other-deception: A social desirability questionnaire.]. European Review of Applied Psychology / Revue Européenne de Psychologie Appliquée. 2000;50(1):219–33.

RESUME

Les effets délétères d'une consommation excessive de sucre sur la santé sont aujourd'hui bien établis concernant différentes pathologies chroniques (surpoids, obésité, maladies cardiovasculaires, diabète de type 2). En revanche, leur rôle sur le cancer, autre enjeu de santé publique, n'est pas clairement défini à l'heure actuelle. Néanmoins, ils pourraient représenter un facteur de risque comme le suggèrent plusieurs études et ce par des mécanismes liés au statut pondéral mais également indépendamment, en passant par exemple, par l'élévation de la glycémie ou de l'inflammation.

Par ailleurs, les édulcorants artificiels, additifs alimentaires utilisés par les industriels et les consommateurs afin de diminuer les teneurs en sucres ajoutés et les apports caloriques associés, apparaissent comme des alternatives au sucre, offrant la possibilité de s'affranchir de ses effets néfastes tout en maintenant un goût sucré. Mais sont-ils vraiment sûrs et sains ? Les autorités sanitaires ont établi leurs doses journalières admissibles, assurant ainsi leur innocuité pour des expositions en deçà de ces valeurs. Toutefois, depuis leur émergence ils font l'objet de controverses. Leur carcinogénicité a notamment été suggérée par plusieurs études expérimentales mais reste remise en question et les données sur l'Homme viennent à manquer. Plusieurs études épidémiologiques se sont penchées sur les boissons édulcorées mais aucune n'a considéré les édulcorants artificiels dans leur ensemble, provenant de sources alimentaires autres que les boissons. Par ailleurs, leurs associations avec les maladies cardiovasculaires ont été suggérées mais là encore les données humaines sont insuffisantes.

Cette thèse s'articule autour de ces deux aspects, le sucre et ses alternatives – les édulcorants artificiels, et a pour objet l'étude de leurs associations avec la santé et les maladies chroniques, en particulier le cancer. Les sujets abordés au cours des travaux concernent les sucres simples totaux et ajoutés, les sucres individuels, les différentes sources alimentaires de sucre, l'index et la charge glycémique de l'alimentation, les FODMAP et les édulcorants artificiels. En outre, au-delà du risque de cancer, celui des maladies cardiovasculaires a été étudié en relation avec l'exposition aux édulcorants artificiels.

Les travaux menés dans le cadre de cette thèse d'épidémiologie nutritionnelle ont permis d'identifier, dans le cadre de la cohorte NutriNet-Santé incluant plus de 100 000 individus dans chacune des analyses, des associations entre les expositions nutritionnelles liées à la consommation de sucre et le risque de cancer, et de cancer du sein en particulier, ainsi qu'entre l'exposition aux édulcorants et le risque de cancer et de maladies cardiovasculaires.

Ces études suggèrent que la consommation de sucre représente un facteur de risque modifiable pour la prévention primaire des cancers, apportant ainsi de nouvelles preuves scientifiques à la mise en place de politiques de santé publique concernant la mise en œuvre d'une taxe sur le sucre, la réglementation du marketing, ou d'autres mesures et recommandations nutritionnelles liées au sucre. Les résultats de ces travaux fournissent, par ailleurs, des informations nouvelles et essentielles, dans un contexte où les édulcorants artificiels, présents dans des milliers de marques d'aliments et de boissons dans le monde, font actuellement l'objet d'une réévaluation par l'Autorité européenne de sécurité des aliments et d'une attention particulière par l'Organisation Mondiale de la Santé.

ABSTRACT

Deleterious health effects of sugar on health are now well established, excessive intake is recognized as a key risk factor for various chronic diseases, such as overweight, obesity, cardiovascular diseases or type 2 diabetes. In contrast, their role in cancer, another crucial public health issue, is yet not clearly defined. However, experimental data suggest that sugar could play a role in cancer etiology through obesity-related mechanisms but also independently, through elevation of glycemia or inflammatory mechanisms, for instance.

In addition, artificial sweeteners, food additives used by manufacturers and consumers to reduce sugar content and associated calorie intake, appear as alternatives to added sugars, offering the possibility to avoid adverse health effects while maintaining sweet taste. But are they really safe and healthy? Health authorities have established their acceptable daily intakes, thus ensuring their harmlessness for exposures below these values. However, since their emergence they have been the subject of controversies. Their carcinogenicity has been suggested by several experimental studies but remains questioned and human data is lacking. Several epidemiological studies have looked at artificially sweetened beverages but none has considered artificial sweeteners from all food sources, not only beverages. Furthermore, their associations with cardiovascular diseases have been suggested but again human data are insufficient.

This thesis focuses on these two aspects, sugars and its alternatives – artificial sweeteners, and aims to study their associations with health and chronic diseases, especially cancer. The topics addressed in the work include total and added sugars, individual sugars, different food sources of sugar, dietary glycemic index and glycemic load, FODMAPs and, artificial sweeteners. In addition, beyond cancer risk, cardiovascular disease risk was studied in relation to artificial sweetener exposure.

The studies carried out during this nutritional epidemiology thesis, based on the NutriNet-Santé cohort including more than 100,000 individuals in each analysis, identified associations between sugar, and sugar-related exposures, and the risk of cancer, more specifically breast cancer, as well as between artificial sweeteners and the risk of cancer and cardiovascular diseases.

These studies suggest that sugar consumption could represent a modifiable risk factor for primary cancer prevention, providing new scientific evidence for public health policies regarding the implementation of a sugar tax, marketing regulations, or other sugar-related

nutritional guidelines. These findings also provide important and novel insights for the ongoing re-evaluation of food additive sweeteners, used in many food and beverage brands worldwide, by the European Food Safety Authority and other health agencies globally.