

Santé et alimentation : attention aux faux-semblants statistiques !

Philippe Stoop¹

¹ *ITK, Cap Alpha, avenue de l'Europe, 34830 Clapiers, France.*

Correspondance :
philippe.stoop@itk.fr

Résumé

Ces derniers mois, plusieurs études épidémiologiques très médiatisées déclarent avoir observé des liens statistiques forts entre le risque de cancer et la consommation d'aliments bio ou ultra-transformés. Toutefois ces résultats reposent sur des traitements statistiques complexes, dont un examen attentif montre la fragilité : prise individuellement, chacune de ces publications semble minimiser fortement l'effet des facteurs de risque de cancer bien établis. En outre, quand on les compare entre elles, on constate qu'elles se contredisent mutuellement, alors qu'elles ont été réalisées sur la même population. Bien que parus dans des revues prestigieuses, ces travaux confortent donc les inquiétudes d'épidémiologistes éminents, qui appellent à refonder les méthodes employées en épidémiologie nutritionnelle.

Abstract

Several recent highly publicized epidemiological studies report having observed strong statistical correlations between cancer incidence and the consumption of organic or ultra-processed foods. However, these results rely on complex statistical treatments, whose validity is questionable: each individual

publication seems to underestimate the effect of well-established cancer risk factors. Moreover, when we compare them, we find that they contradict each other, although they were made on the same population. Although published in prestigious journals, these studies reinforce the concerns of eminent epidemiologists, who call for a re-founding of the methods used in nutritional epidemiology.

Mots clés

nutrition, cancer, aliments biologiques, aliments ultra-transformés, statistiques

Keywords

nutrition, cancer, organic food, ultraprocessed food, statistics

Introduction

Les rapports entre santé et alimentation sont un sujet qui passionne les Français. A juste titre, car des études épidémiologiques solides ont montré que le régime alimentaire a une influence forte

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

sur la santé et la mortalité. Ce sont elles qui ont permis de formuler les recommandations désormais bien connues du Programme national nutrition santé : manger au moins cinq fruits et légumes par jour, limiter sa consommation de viande et de lipides, en particulier saturés, préférer l'eau aux boissons sucrées... (INPES, 2012).

Ces recommandations, qui portent sur la composition du régime alimentaire, et non sur le mode de production des aliments, font l'objet d'un consensus scientifique fondé sur des résultats robustes, observés dans de nombreuses enquêtes épidémiologiques indépendantes et souvent confirmés par des expérimentations *in vivo* sur des animaux de laboratoire ou chez le sujet humain. C'est le cas, par exemple, de l'effet cancérigène de la viande rouge et de la viande transformée, classées respectivement cancérigène probable et cancérigène par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (CIRC, 2015).

Toutefois les consommateurs s'interrogent aussi sur les risques potentiels d'autres facteurs, aux effets beaucoup plus hypothétiques pour l'instant : c'est le cas des résidus de pesticides et, depuis peu, des aliments que certains disent « ultra-transformés ». Ces deux thèmes d'inquiétude ont récemment connu un regain d'intérêt médiatique, suite à trois publications scientifiques, toutes fondées sur le suivi d'une cohorte française (c'est-à-dire une population suivie sur une longue période) nommée *NutriNet Santé* :

- sur l'alimentation bio, un article paru fin novembre 2018, largement relayé dans la presse, a déclaré avoir identifié un lien statistique entre la consommation de nourriture bio et une diminution du risque de cancer (Baudry *et al.*, 2018) ;
- sur les aliments ultra-transformés, un premier article, publié en février 2018, avait signalé une liaison statistiquement significative entre une forte consommation de ces aliments et un risque accru de cancer (Fiolet *et al.*, 2018) ;
- toujours à ce propos, une deuxième publication de février 2019, toujours par la même équipe et sur la même cohorte, fait également état d'une

augmentation de la mortalité qui serait significative chez les forts consommateurs de ces produits (Schnabel *et al.*, 2019).

En ce qui concerne la première publication sur l'alimentation bio, l'*Académie d'agriculture de France* a déjà publié un « Point de vue d'académiciens », qui explique de façon détaillée pourquoi, contrairement à ce qu'évoquent les auteurs, cette étude ne permet en réalité pas d'affirmer que les aliments bio protègent contre le cancer (Gueguen et Pascal, 2018). Nous ne reviendrons pas ici sur les problèmes méthodologiques concernant la cohorte *NutriNet Santé* (en particulier, sa mauvaise représentativité de la population française). De même, le manque de fondement scientifique du concept d'aliments ultra-transformés, et de la classification NOVA qui est censée les catégoriser, sont traités dans un autre « Point de vue d'académiciens » (Braesco *et al.*, 2019). Nous nous concentrerons ici sur une question commune aux deux thèmes : l'examen des méthodes statistiques employées dans ces publications.

En effet, toutes ces études ont en commun de reposer sur des traitements statistiques complexes, en vue d'isoler l'effet sanitaire éventuel des aliments étudiés. Or la comparaison avec les publications sur les aliments ultra-transformés renforce encore les réserves que l'on pouvait éprouver sur la publication concernant les aliments bio. Tous ces travaux ont été réalisés par la même équipe, sur la même cohorte de consommateurs, et avec la même méthode statistique. La comparaison de leurs analyses statistiques respectives montre bien les limites de cette méthode, que l'on ne pouvait que soupçonner à la lecture de chaque publication isolée.

Un thème difficile sur le plan statistique

Il est vrai que ces questions sont difficiles à traiter sur le plan statistique. En effet, toutes les études sur le lien entre alimentation et santé montrent des corrélations très fortes entre tous les comportements alimentaires identifiés

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

comme favorables à la santé. Ainsi les amateurs d'aliments bio sont, de façon générale, plus soucieux de leur hygiène de vie que la moyenne de la population : ils fument moins et consomment moins d'alcool, consomment plus de fruits et légumes, moins de viande, de graisses et de glucides rapides que la population générale. On le voit d'ailleurs bien dans la Figure supplémentaire 1, tirée de Baudry *et al.* (2018).

Si l'on observe chez eux un meilleur état de santé, il est donc difficile de savoir s'il y a un effet bénéfique propre à l'alimentation bio, ou si c'est simplement la résultante de leur meilleure hygiène de vie. Pour affirmer que les aliments bio ont un effet favorable sur le cancer, les auteurs ont donc procédé à des ajustements statistiques, en vue d'éliminer l'effet de tous les autres facteurs favorables associés à une forte consommation d'aliments bio (ce que l'on nomme des facteurs de confusion).

De même, l'étude des effets éventuels des aliments parfois dits « ultra-transformés » pose des problèmes méthodologiques complexes. Ce terme désigne les aliments généralement d'origine industrielle, intégrant des ingrédients ayant subi de fortes transformations physiques ou chimiques lors de leur fabrication. C'est le cas, par exemple, des plats préparés vendus prêts à l'emploi. Comme ces produits sont en général riches en sel, graisses et sucres, et pauvres en fibres, il n'y aurait rien d'étonnant à leur trouver un effet néfaste sur la santé. Toutefois certains nutritionnistes ou épidémiologistes vont plus loin : ils font l'hypothèse que la texture de ces aliments, très modifiée physiquement par rapport aux aliments traditionnels, aggraverait les effets directs de leur composants nutritionnels, et que les additifs contenus dans ces aliments pourraient aussi avoir des effets néfastes (Prud'homme, 2018). Là encore, il ne suffit donc pas d'observer que les consommateurs d'aliments transformés ont une mauvaise santé : il faut corriger cet effet apparent des aliments ultra-transformés, en éliminant les effets liés simplement à leur composition non conforme aux règles diététiques les plus basiques.

Bien entendu, dans les deux cas, les auteurs de ces études sont parfaitement conscients de ce

problème, et ils déclarent avoir « ajusté leurs résultats », c'est-à-dire éliminé l'effet des facteurs de confusion. Toute la crédibilité scientifique de leurs travaux repose donc sur la qualité de ces ajustements statistiques (dans ce qui suit, nous emploierons les termes « ajusté » et « ajustement » comme traduction littérale des termes *adjusted* et *adjustment* des publications originales en anglais, les traductions françaises possibles, corriger ou redresser, n'étant pas parfaitement synonymes).

Toutefois une lecture attentive de chaque article suscite déjà des interrogations à ce sujet. Ces interrogations deviennent des doutes majeurs quand on compare la cohérence de l'ensemble de ces publications. De surcroît, deux autres publications de la même équipe (Lavalette *et al.*, 2018 ; Diallo *et al.*, 2018), beaucoup moins médiatisées, bien qu'importantes sur le plan sanitaire, apportent un éclairage utile sur deux des articles déjà cités : d'une part en montrant que l'indicateur synthétique retenu dans ces publications pour qualifier le respect des recommandations nutritionnelles classique n'est pas optimal ; d'autre part, en soulignant le manque de représentativité de la cohorte suivie, par rapport au comportement alimentaire de la population générale.

La méthode suivie : classique, mais manifestement inadaptée à ce contexte

Rappelons d'abord le vocabulaire habituel à ce type d'études épidémiologiques : chaque fois, l'objectif est d'étudier la relation entre une variable dite « à expliquer » (par exemple, le nombre de nouveaux cas de cancers dans Baudry *et al.*) et des variables dites « explicatives » (par exemple, la consommation de tabac, l'activité physique ou la consommation d'aliments bio).

Dans tous les articles évoqués, les auteurs ont utilisé une méthode statistique classique. Ils ont commencé par créer un indicateur synthétique continu permettant de quantifier le niveau de consommation des aliments étudiés. Ils ont ensuite stratifié (c'est-à-dire segmenté) la

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

Table 1. Variables à expliquer, variables explicatives, et facteurs de confusion ajustés des publications citées.

Publication	Variable à expliquer	Variable(s) explicative(s) étudiée(s)	Facteurs de confusion ajustés
Baudry <i>et al.</i> , 2018	Incidence des cancers	Consommation d'aliments bio	Age, sexe, mois d'inclusion, statut professionnel, niveau d'études, statut marital, revenu mensuel du ménage, activité physique, consommation de tabac et d'alcool, antécédents familiaux de cancer, indice de masse corporelle, taille, ration calorique, mPNNS-GS, consommation de fibres, de viande transformée et de viande rouge (+ pour les femmes : nombre d'enfants, statut ménopausal, prise d'un traitement hormonal pour la ménopause, et contraception orale). + modèle complémentaire ajoutant consommation d'aliments ultratransformés, de fruits et légumes, et autres facteurs identifiés par une Analyse en Composantes Principales
Fiolet <i>et al.</i> , 2018	Incidence des cancers	Consommation d'aliments ultra-transformés	Age, sexe, ration calorique hors alcool, nombre de relevés de régime quotidien, consommation de tabac, niveau d'études, activité physique, taille, indice de masse corporelle, consommation d'alcool, antécédents familiaux de cancer (+ consommation de lipides, de sodium et glucides et/ou Western Dietary Pattern dans des modèles complémentaires, et statut ménopausique, traitements hormonaux contre la ménopause, contraception orale, et nombre d'enfants pour les femmes)
Lavalette <i>et al.</i> , 2018	Incidence des cancers	4 indicateurs nutritionnels	Age, sexe, niveau d'études, consommation de tabac, nombre de relevés de régime quotidien, antécédents familiaux de cancer (+ pour les femmes : nombre d'enfants, statut ménopausique, traitement hormonal pour la ménopause, et contraception orale).
Diallo <i>et al.</i> , 2018	Incidence des cancers	Consommation de viande rouge et de viande transformée	Age, sexe, ration calorique hors alcool, nombre de relevés de régime quotidien, consommation de tabac, niveau d'études, activité physique, taille, indice de masse corporelle, consommation d'alcool, antécédents familiaux de cancer, consommation de lipides, de fruits et de légumes.

population étudiée en quartiles (le quartile 1 correspond aux 25 % de personnes ayant la consommation la plus faible du facteur étudié, le

quartile 4 aux 25 % de ceux ayant la plus forte consommation). Ils calculent alors le *HR* (*hazard ratio*, ou rapport de risques) de chaque quartile,

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

c'est-à-dire le rapport entre la variable à expliquer (par exemple, le nombre de cancers survenus) dans ce quartile et dans le 1er quartile, et procèdent à une analyse statistique pour vérifier s'il y a une relation significative entre la consommation de ces aliments et l'incidence de cancers ou la mortalité.

En pratique, les *hazard ratios* ne sont jamais calculés directement à partir du nombre de cas de cancers observés dans chaque quartile. En effet, il y a le plus souvent des facteurs de confusion, dont le niveau présente des différences significatives entre quartiles, et dont l'effet doit être ajusté. Par exemple, les forts consommateurs de bio sont en moyenne plus âgés que les faibles consommateurs. Comme le risque de cancer augmente avec l'âge, il faut donc corriger son effet, afin de ne pas attribuer aux aliments bio un risque de cancer qui serait en fait dû à l'âge supérieur de leurs consommateurs. Dans tous ces calculs, la variable à expliquer est considérée comme une fonction de l'ensemble des variables explicatives, prises en compte selon le modèle dit de Cox (Timsit *et al.*, 2005). Vu le nombre élevé de variables explicatives supposées, les auteurs ont testé, dans chaque publication, plusieurs modèles de Cox différents, intégrant plus ou moins de variables explicatives, en vue de repérer les plus influentes.

On voit que, dans cette méthode, toutes les variables explicatives n'ont pas le même statut : chaque fois, on s'intéresse à une variable explicative isolée (la variable étudiée), et on considère les autres (les variables explicatives ajustées) comme des facteurs de confusion dont on va chercher à éliminer l'effet sur la variable à expliquer. Dans les quatre publications que nous avons citées, nous avons les situations indiquées dans la Table 1.

A l'issue des ajustements statistiques observés, l'effet observé est censé être propre à la variable explicative étudiée, et débarrassé de toutes les interactions avec l'effet des variables explicatives ajustées. La comparaison entre les résultats avant et après ajustements est donc un élément important pour juger de la plausibilité des résultats obtenus. Elle permet de vérifier si les ajustements ont bien un effet cohérent avec les

connaissances dans l'état de l'art : si une variable ajustée est connue pour avoir un fort effet sur la variable à expliquer, et présente un niveau très différent selon les quartiles d'exposition à la variable explicative étudiée, les résultats avant et après ajustement de cette variable doivent être très différents.

Pour prendre un exemple concret, imaginons que l'on étudie les effets sanitaires d'un produit chimique, et que les données brutes montrent que les personnes exposées à ce produit ont un risque de cancer du poumon plus fort que les personnes non exposées, mais ont aussi une consommation de tabac bien supérieure : dans ce cas, le risque attribué à ce produit chimique sera nettement plus faible après ajustement de l'effet du tabac.

En pratique, les épidémiologistes ne pratiquent des ajustements statistiques que sur les facteurs de confusion clairement identifiés, et dont le niveau présente des variations statistiquement significatives entre les quartiles comparés. Si ces ajustements ne modifient pas, ou modifient peu les résultats bruts, il faut s'interroger sur la cause de ce manque d'effet :

- cela peut être dû au fait que, bien que significatives, les différences d'exposition à ce facteur de confusion sont faibles par rapport à celles qui sont observées dans la population générale. Dans ce cas, la méthode statistique employée n'est pas remise en cause, mais on doit reconnaître que la population étudiée n'est pas représentative de la population générale pour ce facteur de risque. Les résultats de l'étude ne sont alors pas généralisables à l'ensemble de la population, et peuvent mettre un accent exagéré sur un phénomène marginal propre à la cohorte étudiée.

- si les différences d'exposition à ce facteur de confusion sont importantes et que, malgré tout, l'effet de l'ajustement est négligeable, cela devrait interroger sur la pertinence statistique de cet ajustement... ou conduire à considérer que l'effet sanitaire classiquement attribué est erroné !

Qu'en est-il dans les publications sur la cohorte *NutriNet Santé* ? Cette discussion sur la validité des méthodes statistiques n'est malheureu-

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

Table 2. Association entre cancer (toutes localisations confondues) et consommation bio (extrait du Tableau 2 de Baudry et al.). Exemple de lecture : dans le modèle 1, le risque de cancer des grands consommateurs de bio (Q4 pour 4ème quartile, c'est-à-dire les plus forts consommateurs de bio) n'est que de 70 % (HR = 0,70) de celui des faibles consommateurs de bio (Q1). De plus, on observe un « effet dose » hautement significatif de l'alimentation bio (P Value for Trend <0,001).

Variable	Q1	Q2	Q3	Q4	P value for trend	HR (95 % CI) for a 5-point increase	P value
Cases/non cases	360/16471	358/17286	353/16887	269/16962	NA	NA	NA
Model 1	1	0.93 (0.80-1.07)	0.90 (0.78-1.04)	0.70 (0.60-0.83)	< 0.001	0.91 (0.87-0.94)	<0.001
Model 2	1	0.94 (0.81-1.09)	0.92 (0.79-1.07)	0.75 (0.63-0.88)	0.001	0.92 (0.88-0.96)	<0.001
Model 3	1	0.94 (0.81-1.09)	0.93(0.80-1.08)	0.76 (0.64-0.90)	0.003	0.93 (0.89-0.97)	< 0.001

sement pas abordée par les auteurs. Il faut donc l'examiner en recoupant les informations disponibles entre les différents articles publiés. C'est d'autant plus difficile que, dans chaque étude, les variables ajustées étaient si nombreuses que les auteurs n'ont pas pu détailler l'effet de chacune d'entre elle : ils ne donnent les résultats que de 3 ou 4 niveaux d'ajustement, chaque niveau regroupant plusieurs variables ajustées. Cela ne permet d'examiner que l'effet de ce groupe de variable ajustées, ce qui peut créer une difficulté supplémentaire : si un modèle de Cox calculé par les auteurs regroupe des variables d'ajustement ayant des effets opposés, l'ajustement modifiera peu les résultats bruts, car les effets des deux facteurs de confusion se compensent mutuellement. Pour reprendre l'exemple précédent, si les personnes exposées au produit chimique étudié fument plus que les personnes non exposées (ce qui aggrave le risque de cancer), mais sont aussi plus jeunes (ce qui réduit le risque), il est possible que l'ajustement simultané de ces deux variables n'ait que peu d'effet.

Pour examiner les résultats de ces ajustements,

prenons l'exemple de l'article Baudry *et al.* sur la relation entre aliments bio et cancer. On voit dans la Table supplémentaire 1 qu'il y a une bonne vingtaine de facteurs de confusion à corriger. Les auteurs ont calculé les résultats de trois modèles statistiques, correspondant à trois niveaux successifs d'ajustements (Table 2). Dans le modèle 1, où ne sont corrigés que les effets de l'âge et du sexe, le groupe des plus forts consommateurs de bio (le quartile 4, Q4) a un risque de cancer réduit de 30 % (HR = 0,7, soit 70 %). En soi, ce résultat n'a rien de surprenant, puisque ce Q4 regroupe les « bons élèves » de l'hygiène de vie, qui, en plus de consommer bio, veillent à réduire presque tous les facteurs de risque : ils fument et boivent moins que la moyenne, consomment moins de viande et plus de fibres, etc.

Dans le modèle 2, les auteurs ajustent ensuite pas moins de 16 facteurs de confusion supplémentaires pour les hommes, et même 20 pour les femmes. Dans ce modèle, ils corrigent l'effet de tous les facteurs de risque environnementaux et comportementaux identifiés comme majeurs : consommation de

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

tabac et d'alcool, ration calorique, consommation de fibres et de viande rouge ou transformée.

On note aussi qu'ils ont corrigé l'effet du *mPNNS-GS (modified Programme National Nutrition Santé – Guidelines Score)*, un indicateur synthétique qui mesure la conformité du régime alimentaire aux recommandations du Programme national nutrition santé. Si les ajustements statistiques réalisés dans ce modèle fonctionnent correctement, le résultat doit donc être l'effet propre de l'alimentation bio, après élimination de l'effet de tous les facteurs de risque déjà clairement identifiés. Or on constate que l'effet protecteur résiduel attribué à l'alimentation bio reste très élevé : il passe de - 30 % à - 25 %.

Ce résultat est surprenant. En effet, à l'exception des antécédents familiaux de cancer, qui sont plus fréquents chez les forts consommateurs de bio, tous les facteurs ajustés ajoutés dans ce second modèle jouent dans le sens d'une réduction des risques chez les forts consommateurs de bio. Si la rafale d'ajustements ajoutés dans le modèle 2 modifie si peu les résultats, ce n'est donc pas parce que certains facteurs négatifs compenseraient l'effet des facteurs positifs : c'est parce que le modèle statistique ne leur trouve qu'un faible rôle dans le risque de cancer, en tout cas dans la population étudiée.

Si l'ajustement de tous ces facteurs de risque clairement identifiés ne produit que si peu d'effets, cela ne peut avoir que deux explications possibles :

- leur effet cancérigène n'apparaît pas dans la cohorte étudiée, parce que le niveau de ces facteurs de risque y est trop homogène. Dans ce cas, l'honneur statistique est sauf, mais cela signifie que la cohorte n'est absolument pas représentative de la population générale ;
- ou bien les ajustements statistiques n'ont pas fonctionné correctement.

Qu'en est-il dans le modèle 2 de Baudry *et al.* ? En ce qui concerne le tabac et l'alcool, il est vrai que leur consommation varie en fait assez peu entre le 1er et le 4ème quartile de consommation de bio (Table supplémentaire 2) : on peut donc bien admettre que leur ajustement modifie peu les résultats. Cependant, c'est plus surprenant pour

les viandes rouges et transformées, dont la consommation est beaucoup plus fortement corrélée à l'alimentation bio : - 35 % et - 36 % respectivement chez les plus forts consommateurs de bio, par rapport aux faibles consommateurs. Est-il normal que la consommation de viande rouge et de viande transformée ait si peu influé sur les résultats des ajustements ? Les auteurs n'abordant pas cette question dans la discussion des résultats, il faut que le lecteur fasse par lui-même les recoupements avec la publication Diallo *et al.* (2018) pour vérifier si les résultats de ces deux publications sont cohérents.

En ce qui concerne la viande transformée, les résultats sont logiques : Diallo *et al.* montrent que même le quintile des plus forts consommateurs de viande transformée dans *NutriNet Santé* n'a qu'une consommation moyenne de 38,6 g/jour, pour laquelle on peut considérer que l'accroissement de risque de cancer est négligeable. Il est donc normal que l'on ne trouve pas d'effet de la viande transformée dans Diallo *et al.*, et que l'ajustement par la consommation de viande transformée ne change rien aux résultats de Baudry *et al.* Mais cela confirme une fois de plus le manque de représentativité de *NutriNet Santé* par rapport aux risques nutritionnels de la population générale, puisque le facteur de risque nutritionnel le mieux avéré d'après le CIRC n'y a aucun effet.

Les résultats sur la viande rouge sont encore plus problématiques. En effet, Diallo *et al.* démontrent, avec la même méthode statistique, et toujours dans la même cohorte, qu'une forte consommation de viande rouge augmente le risque de cancer de 31 %, entre le quintile des plus forts consommateurs de viande rouge (93,9 g/jour), et le quintile des plus faibles consommateurs (3,6 g/jour). Les résultats sont encore plus spectaculaires pour le cancer du sein : + 83 % chez les grandes consommatrices de viande ! Ce dernier point devrait d'autant plus peser que le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes, qui sont très majoritaires dans la cohorte *NutriNet Santé*. Certes, ces résultats spectaculaires de Diallo *et*

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

Table 3. Association entre cancer (toutes localisations confondues) et consommation d'aliments « ultra-transformés » (extrait du tableau 2 de Fiolet et al.). Exemple de lecture : le risque de cancer des grands consommateurs d'aliments « ultra-transformés » (Quarter 4) est augmenté de 21 % dans le modèle 1 (HR = 1,21) par rapport à celui des faibles consommateurs (Q1).

Proportion of « ultra-processed » food intake in the diet							
	Continuous		Sex specific quarter				
			1	2	3	4	
	HR(95 % CI)	P for trend	HR	HR (95 % CI)	HR (95 % CI)	P for trend HR (95 % CI)	
All cancers							
N° of cases/non cases	2228/102752		712/25618	607/25638	541/25705	368/25877	
Model 1	1.12 (1.06-1.18)	<0.001	1	0.99 (0.89-1.11)	1.10 (0.99-1.24)	1.21 (1.06-1.38)	0.002
Model 2	1.12 (1.07-1.18)	<0.001	1	1.00 (0.90-1.11)	1.11 (0.99-1.25)	1.23 (1.08-1.40)	0.001
Model 3	1.12 (1.06-1.18)	<0.001	1	0.99 (0.89-1.11)	1.01 (0.98-1.23)	1.21 (1.06-1.38)	0.002
Model 4	1.13 (1.07-1.18)	<0.001	1	1.00 (0.90-1.11)	1.11 (0.99-1.24)	1.23 (1.08-1.40)	0.001

al. sur l'effet cancérigène de la viande rouge ne sont pas nécessairement incompatibles avec le fait que l'ajustement de la consommation de viande rouge modifie peu les résultats dans Baudry *et al.* En effet, entre le 1er et le 4ème quartile de consommation bio dans Baudry *et al.*, la consommation de viande rouge ne varie que de 48,72 g/jour (chez les plus faibles consommateurs de bio) à 31,44 g/jour (chez les plus forts consommateurs de bio). Cet écart ne représente que 19 % de l'amplitude de consommation observé entre le premier et le dernier quintile de Diallo *et al.* Cela aurait un effet non négligeable si l'effet de la quantité de viande rouge consommée était linéaire, mais il ne semble pas que ce soit le cas. D'après le tableau 2 de Diallo *et al.*, il est

normal qu'une telle variation de consommation de viande rouge n'ait pas d'effet très marqué sur le cancer, même pour le cancer du sein. Mais, d'après la même source, même les plus forts consommateurs de bio (4ème quartile de Baudry *et al.*) ont une consommation moyenne de viande rouge qui les situe dans le 2^e quintile de Diallo *et al.*, ce qui provoquerait chez eux un accroissement du risque général de cancer de + 24 %, de + 68 % pour le cancer du sein, et + 70 % pour le cancer de la prostate. Si l'on accorde foi aux traitements statistiques de ces deux publications, les forts consommateurs de bio, qu'ils soient hommes ou femmes, gagneraient autant à supprimer la viande rouge de leur alimentation qu'à consommer bio (pour le

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

risque général de cancer), voire plus (pour le cancer du sein ou de la prostate). Cela montre bien que l'enjeu sanitaire d'une réduction de la consommation de viande rouge (confirmé par de nombreuses études indépendantes) est beaucoup plus important, que celui d'une augmentation de la consommation bio (suggéré à ce jour uniquement par Baudry *et al.*).

Il est donc possible de concilier les résultats respectifs de Baudry *et al.* et Diallo *et al.* sur la viande rouge sans remettre en cause la méthode statistique employée. Toutefois cela nécessite d'admettre que la viande rouge a un effet beaucoup plus important que l'alimentation bio, ce que ces auteurs n'ont pas rappelé.

Le même problème de compatibilité des publications se pose à propos des aliments ultra-transformés. En effet, la publication consacrée à ce thème, par Fiolet *et al.*, annonce un effet important de ces aliments sur le risque de cancer : le risque général de cancer serait augmenté de 21 à 23 % dans le quartile des plus forts consommateurs, par rapport aux plus faibles consommateurs (Table 3). En revanche, Baudry *et al.* ont ajusté l'effet de la consommation d'aliments ultra-transformés dans leur modèle 3, et cela ne change pas les résultats par rapport au modèle 2 où ce facteur de risque n'est pas pris en compte.

Certes, comme pour la viande rouge, cela pourrait s'expliquer par le fait que la différence de consommation d'aliments ultra-transformés était faible entre les non-consommateurs et forts consommateurs de bio, mais ce serait cette fois assez surprenant. Il est logique que la consommation de viande rouge soit peu corrélée avec la consommation bio : les amateurs de bio ne sont pas nécessairement végétariens, comme l'atteste l'importance du marché de la viande bio. En revanche, il serait surprenant que Fiolet *et al.* aient classé comme ultra-transformés beaucoup d'aliments bio. En conséquence, il est donc très probable que les plus forts consommateurs de bio (quartile 4 de Baudry *et al.*) soient très majoritairement dans les plus faibles consommateurs d'aliments ultra-transformés (quartile 1 de Fiolet *et al.*), et que l'inverse soit vrai. Dans cette hypothèse, il est difficilement

compréhensible que le modèle 3 de Baudry *et al.* ne détecte aucun effet de ces aliments. Malheureusement, Baudry *et al.* n'indiquent pas la consommation moyenne d'aliments ultra-transformés de ses différents quartiles, ce qui empêche toute vérification. On peut aussi supposer que l'absence d'effet des aliments ultra-transformés dans Baudry *et al.* s'explique par l'ordre tardif d'introduction de cette variable ajustée, qui n'intervient que dans le dernier modèle testé. Toutefois cela revient alors reconnaître que les interactions entre facteurs de confusion ne sont pas correctement contrôlées par la méthode statistique employée. En attendant, le résultat est là : avec le même modèle statistique, et sur la même cohorte, les aliments ultra-transformés ont un effet majeur sur le risque de cancer quand ils sont le facteur étudié (Fiolet *et al.*), et plus aucun effet quand ils sont un facteur ajusté (Baudry *et al.*) ! La seule explication possible pour concilier ces deux résultats serait que les forts consommateurs de bio consomment presque autant d'aliments ultra-transformés que les non-consommateurs de bio : une hypothèse bien peu vraisemblable. Il semble donc bien que, quel que soit le facteur nutritionnel étudié par cette méthode, il ait toujours un effet significatif sur le cancer... qui résiste à tous les ajustements.

Au bout du compte, on voit que les résultats de Baudry *et al.*, Fiolet *et al.*, et Diallo *et al.*, ne sont conciliables que si les consommations d'alimentation bio, ultra-transformée, et de viande rouge, sont faiblement dépendantes les unes des autres (soit trois paires de variables). Il est donc regrettable que les données publiées ne permettent pas de faire cette vérification que pour la dépendance entre consommation de viande rouge et d'aliments bio.

De surcroît, si l'on admet avec les auteurs que les résultats présentés sont valables, et que les effets attribués respectivement au bio, à l'ultra-transformé, et à la viande rouge sont bien séparés, il devrait en résulter que les résultats de ces trois facteurs de risque sont plus ou moins cumulatifs. Vue la forte corrélation entre le respect des différentes recommandations nutritionnelles, il devrait y avoir une proportion

non négligeable de personnes qui sont membres à la fois du meilleur quartile ou quintile des trois publications. Pour le risque de cancer, elles devraient donc bénéficier à la fois de l'effet protecteur d'une forte consommation bio (- 25 % de risque de cancer), et d'une faible consommation de viande rouge (-45 %) et d'aliments ultra-transformés (- 26 %), par rapport aux personnes mal classées pour ces trois critères.

Y a-t-il vraiment une différence si spectaculaire du risque de cancer entre ces deux sous-populations ? Il serait grand temps de le vérifier, avant d'ajouter de nouvelles publications où chaque facteur de risque continuerait à être traité individuellement.

Un contexte trop complexe pour la méthode statistique utilisée

Comment se fait-il qu'une méthode aussi classique donne des résultats aussi surprenants ? Il faudrait disposer des données de base de l'enquête, et en faire des analyses statistiques plus poussées, pour savoir en toute rigueur pourquoi, mais cela n'a rien de surprenant quand on voit le nombre de variables qui ont été ajustées simultanément, et leur caractère redondant. En effet, les auteurs ont redressé simultanément des variables dont :

- certaines ont un effet mécaniste clairement identifié sur le cancer (comme la consommation de tabac, et de viande rouge ou transformée) ;
- d'autres sont des indicateurs agrégés ou indirects d'une mauvaise nutrition (le *mPNNS-GS*, ou l'indice de masse corporelle), et sont donc des conséquences de l'effet des variables précédentes ;
- et d'autres enfin sont des facteurs sociologiques (niveau d'éducation ou de revenu), qui de toute évidence ne sont pas des facteurs de causalité, mais des facteurs associés aux vraies causes de cancer précédemment citées.

Dans une telle accumulation de facteurs, tous corrélés entre eux, il n'y a rien d'étonnant à ce que les ajustements statistiques n'arrivent pas à hiérarchiser et corriger leurs effets... et finissent

par laisser croire que le facteur étudié est celui qui a le plus d'influence !

Notons enfin que la méthode employée privilégie inévitablement la variable étudiée par rapport aux variables ajustées : les effets de ces variables ajustées ne sont pris en compte que dans la mesure où ils influent sur le gradient de la variable à expliquer, selon la stratification initiale, qui est fondée sur l'exposition à la variable étudiée. Dans un modèle multivarié comme le modèle de Cox, si on a une variable explicative étudiée et n variables explicatives ajustées, la population étudiée est un nuage de points dans une espace à $n+1$ dimensions. La méthode employée ici revient à étudier non pas le nuage de points, mais sa projection sur l'axe de la variable étudiée. Ce « privilège » n'est pas très gênant si cette variable étudiée est un déterminant majeur de la variable à expliquer, et si n n'est pas trop grand. Mais nous sommes ici dans la situation inverse : il y a une foule de variables explicatives ajustées, et les deux variables étudiées ont probablement un rôle mineur par rapport à la plupart d'entre elles.

Des indicateurs nutritionnels sous-employés, et peu pertinents

Dans une situation comme celle-ci, où l'effet des facteurs étudiés (aliments bio et ultra-transformés) doit être dissocié de celui de nombreux facteurs de confusion nutritionnels fortement associés entre eux, il serait préférable de réduire le nombre de variables ajustées, en utilisant un indicateur synthétique de la qualité du régime alimentaire, plutôt que de chercher à ajuster individuellement l'effet de chacun de ces facteurs. C'est une approche que les auteurs qui travaillent sur *NutriNet Santé* ont bien employée, mais de façon paradoxale.

Ainsi Fiolet *et al.* (aliments ultra-transformés et cancer) ont calculé un indicateur *Western Dietary Pattern*, qui mesure le degré d'adoption du régime occidental riche en viande, en graisse et en sucres... et donc défavorable à la santé. Toutefois, curieusement, ils n'introduisent cette variable que dans le modèle 3, après avoir déjà

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

ajusté dans le modèle 1 des indicateurs qui le composent, comme la ration calorique et la consommation d'alcool. Du coup, cet indicateur *Western Dietary Pattern* ne joue pas le rôle d'indicateur synthétique qui permettrait peut-être d'améliorer les ajustements statistiques, et n'a même plus aucun rôle (puisque le modèle 3 donne des résultats quasiment identiques au modèle 1).

Baudry *et al.* (bio et cancer) ont utilisé l'indicateur *mPNNS-GS*, qui mesure la conformité du régime alimentaire aux recommandations du Programme national nutrition santé. Cette fois, ils l'ont introduit dès leur modèle 2, mais, là encore, ils l'ont ajouté aux variables individuelles qui composent cet indicateur (consommation d'alcool, de graisses, de viande..), au lieu de les y substituer. En conséquence, le *mPNNS-GS* a encore augmenté les redondances entre variables d'ajustement dans ce modèle, au lieu de le réduire.

De plus, le choix du *mPNNS-GS* comme indicateur de la qualité du régime est surprenant, compte tenu du thème de la publication et des travaux précédents des auteurs. En effet, cet article porte sur le lien entre alimentation et cancer. Or les mêmes auteurs ont montré dans Lavalette *et al.*, toujours sur la cohorte *NutriNet Santé*, que le *mPNNS-GS* est un médiocre indicateur de la liaison entre alimentation et cancer : il n'est en liaison significative qu'avec le cancer colorectal. D'après cette étude, l'indicateur américain *WCRF/AICR* (*World Cancer Research Fund-American Institute for Cancer Research*), mis au point spécifiquement pour ce but, est beaucoup mieux corrélé aux incidences de cancer en général (Figure supplémentaire 1). C'est donc en comparant les effets du bio et des aliments ultra-transformés à celui de cet indicateur, et non du *mPNNS-GS*, que l'on pourrait vérifier si ces aliments ont réellement un effet spécifique sur le cancer, indépendamment de leur composition nutritionnelle.

Dans les deux études sur le cancer, les auteurs ont donc utilisé des indicateurs synthétiques dont ils ont démontré eux-mêmes qu'ils étaient inadéquats, et ne les ont introduits dans leurs modèles qu'après avoir déjà ajusté certaines des variables qui les composent. Cette méthode

minimise donc très fortement l'effet sanitaire positif du respect des règles nutritionnelles, et peut donc donner l'impression erronée que l'effet positif observé est dû presque entièrement à la variable étudiée, et non aux variables explicatives ajustées. De surcroît, le fait qu'ils aient employé deux indicateurs différents dans Baudry *et al.* et dans Fiolet *et al.* empêche de vérifier si les résultats de ces deux publications sont conciliables.

Il aurait été plus conforme à l'état actuel des connaissances en nutrition de stratifier la population en fonction d'un indicateur synthétique (de préférence le même dans Fiolet *et al.* et Baudry *et al.*, et le *WCRF/AICR* plutôt que le *mPNNS-GS* ou le *Western Diet Pattern*), puis de vérifier si le niveau de consommation d'aliments ultra-transformés ou bio avait un effet significatif sur l'incidence des cancers dans chacun des quartiles ainsi définis.

Une discussion orientée des résultats

Normalement la partie de « Discussion » d'une publication scientifique doit être l'occasion de questionner la validité des résultats obtenus. Cela suppose en particulier de vérifier s'ils sont cohérents avec les références bibliographiques déjà existantes et si les hypothèses formulées par les auteurs sont les seules qui puissent expliquer les résultats observés. Or les discussions des deux articles sur l'incidence des cancers présentent des lacunes surprenantes.

Fiolet *et al.* rappellent que les effets supposés des aliments ultra-transformés pourraient avoir deux causes : leur composition nutritionnelle médiocre, et les additifs contenus dans ces aliments ou dans leurs emballages. Curieusement ils n'arbitrent pas entre ces deux causes, alors que leurs ajustements statistiques devraient permettre d'éliminer la première : en effet, l'effet néfaste qu'ils observent persiste même après ajustement de la consommation de lipides, de glucides, de sel, et du *Western Diet Pattern*. Si les auteurs avaient une confiance totale

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

dans leur méthode statistique, ils devraient donc conclure que l'effet de ces aliments est dû uniquement aux additifs qu'ils contiennent ou à leur texture dégradée...mais ils ne semblent pas prêts à faire ce pas quelque peu audacieux, en tout cas dans une revue à comité de lecture !

Baudry *et al.* citent de façon très sélective la seule étude comparable à la leur, sur la cohorte britannique *One Million Women Cohort* (Bradbury *et al.*, 2014). Ils affirment que, dans cette cohorte comme dans la leur, le seul résultat significatif serait un risque réduit de lymphome non-hodgkinien associé à la consommation de bio. Ils évoquent aussi le fait que, dans la cohorte anglaise, on avait observé un excès de cancer du sein chez les consommatrices de bio, mais ils oublient de souligner les contradictions majeures entre les deux cohortes : dans la *One Million Women Cohort*, les cancers de l'utérus et du cerveau étaient également en excès significatif... chez les consommatrices de bio ! Et l'incidence globale des cancers, tous sites confondus, présentait chez celles-ci un excès global faible (3 %), mais tout près d'être significatif (intervalle de confiance à 95 % : 1,00 – 1,06) (Figure supplémentaire 2).

En fait, la véritable conclusion de cette étude est que l'on observe un léger excès de cancers, très proche de la significativité à 5 %, chez les femmes britanniques consommatrices de bio. Bien entendu, personne n'en conclura que consommer bio aggrave le risque de cancer. Cela montre simplement que la méthode statistique employée (la même que dans les publications *NutriNet Santé*) est décidément totalement inadaptée à la complexité des interactions entre facteurs nutritionnels. Il existe sans doute des facteurs de confusion sociologiques ou comportementaux, non identifiés actuellement, qui brouillent les résultats et devraient être éclaircis, au lieu d'accumuler, avec les méthodes statistiques actuelles, des résultats qui deviennent de plus en plus contradictoires, à mesure qu'on les approfondit. Il est donc compréhensible que Bradbury *et al.*, ainsi que les chercheurs français qui suivent *NutriNet Santé*, n'aient pas retenu ces résultats apparemment défavorables au bio. Mais

cela implique qu'ils reconnaissent eux-mêmes que la méthode statistique employée est déficiente, et donc que, sans autre confirmation, ils ne devraient pas accepter ses résultats quand ils vont dans le sens de leurs hypothèses. Normalement, la discussion des résultats d'une publication scientifique devrait porter non seulement sur leur cohérence avec l'ensemble des travaux comparables publiés par d'autres équipes, mais aussi sur la méthode statistique utilisée. Nous avons vu en introduction que ce deuxième point devrait être particulièrement crucial pour les sujets traités ici, puisque les effets étudiés ne peuvent être mis en évidence qu'après ajustement d'autres facteurs nutritionnels qui leur sont indissociables. Or l'ensemble des publications citées ici se borne à la comparaison avec les publications comparables. C'est particulièrement gênant pour l'article Baudry *et al.* sur le bio, pour lequel il n'existe qu'une publication comparable, ce qui constitue une bien maigre confirmation. Cela d'autant plus que cette seule référence, fondée sur la même méthode statistique que Baudry *et al.*, la contredit en fait nécessairement :

- soit on considère que la méthode statistique employée (commune aux deux publications) est valide, et, dans ce cas, il faut admettre que Bradbury *et al.* observent un excès pour plusieurs formes de cancer chez les consommatrices de bio, contrairement à Baudry *et al.* ;

- soit on considère que les résultats défavorables au bio dans Bradbury *et al.* sont dus à un biais statistique (ce qui est effectivement le plus probable), et, dans ce cas, cela remet de même en cause les résultats de Baudry *et al.*

Quoi qu'il en soit, on ne peut pas accepter les résultats de cette méthode statistique, quand ils vont dans le sens de l'hypothèse des auteurs, et les rejeter ou les passer sous silence quand ils vont dans le sens inverse.

Vers une « presse scientifique d'opinion » ?

Les auteurs de ces publications rappellent avec insistance que les corrélations significatives

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

qu'ils ont observées ne prouvent pas un lien de causalité. C'est une sage précaution oratoire, mais le problème majeur n'est pas là. C'est plutôt que la procédure statistique, qui devait garantir qu'ils ont bien éliminé les facteurs de confusion, a de toute évidence très mal fonctionné. En conséquence, ils ont bien observé une corrélation significative conforme à leurs hypothèses de départ (que l'alimentation bio est favorable à la santé, et que les aliments ultra-transformés sont néfastes), mais ils n'ont pas démontré que les facteurs de risque déjà bien connus pour le cancer ne suffisent pas pour expliquer ces corrélations.

Cette pratique est habituelle dans les sciences humaines ou politiques, où il est considéré comme normal que les mêmes faits puissent donner lieu à des interprétations différentes, avec la même légitimité. Elle est plus inhabituelle dans les sciences de la nature : dans ces disciplines, on s'attend habituellement à ce que le protocole expérimental et le traitement statistique des données permettent d'éliminer toutes les hypothèses alternatives à celles des auteurs. Certes la médecine est un peu à la limite de ces deux mondes : dans le cas des maladies mentales, où la frontière entre comportements pathologiques et normaux, ou simplement originaux, n'est pas tranchée, et où les causalités sont difficiles à établir, on peut admettre que les avis diffèrent selon le point de vue des auteurs. En revanche, dans le cas d'une maladie somatique clairement identifiée comme le cancer, on s'attend plutôt à ce que les causes étiologiques de la maladie soient objectives, et ne dépendent pas des hypothèses de travail des chercheurs.

Notre objectif n'est pas de pointer ici la responsabilité des auteurs. Les articles que nous avons cités ont été publiés dans des revues parmi les plus prestigieuses dans le monde médical : le *British Medical Journal*, et le *Journal of the American Medical Association* (JAMA). Ces travaux peuvent donc être considérés comme conformes aux critères actuels des revues les plus exigeantes. D'ailleurs, ce sujet des publications de sciences de la nature gardant une

interprétation ouverte n'a été évoqué nulle part dans le récent rapport de Corvol *et al.* (2016), qui a posé les bases des dispositifs de contrôle de l'intégrité scientifique mis en place dans les instituts de recherche français. Il s'agit donc d'une évolution non explicite, mais assez généralisée, du niveau de preuve attendu des publications scientifiques. Outre le fait que cette évolution remet en cause le principe de réfutabilité, qui est censé faire le partage entre les sciences de la nature et les pseudosciences, elle cause des malentendus avec le grand public, qui continue à considérer qu'une publication scientifique n'a qu'une interprétation et une seule, et énonce des faits objectifs indépendants de l'opinion des auteurs.

Même dans les milieux scientifiques, cette dérive commence à susciter des inquiétudes, comme en témoigne un article récent de l'épidémiologiste J. Ioannidis, très actif dans la réflexion sur l'évaluation des publications scientifiques : « Le défi de la réforme de la recherche sur l'épidémiologie nutritionnelle » (Ioannidis, 2018). Il y donne de nombreux exemples de résultats contradictoires entre des publications portant sur des sujets voisins, parfois à l'intérieur de la même cohorte, et montre le caractère général des problèmes que nous avons observés dans la cohorte *NutriNet Santé*. Il souligne notamment le fait que le découpage des publications (un article par variable d'intérêt) conduit souvent à publier des résultats qui semblent plausibles considérés isolément, mais deviennent incohérents quand on les regarde dans leur ensemble.

C'est typiquement ce que nous avons observé ici, et un regard plus attentif sur les analyses statistiques permet de comprendre le mécanisme à l'œuvre. En effet, ce sont bien les ajustements statistiques, censés garantir que les résultats de chaque publication ne sont pas influencés par les facteurs de confusion étudiés dans d'autres publications, qui ont échoué dans cette tâche.

Le JAMA, qui a publié à quelques semaines d'intervalle l'article de Ioannidis et celui de

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

Baudry *et al.*, semble bien conscient de ce problème, mais l'a traité d'une façon inattendue pour une revue scientifique : il a accompagné l'article de Baudry *et al.* d'un *Editorial Comment* (Hemler *et al.*, 2018), qui relativise très fortement les résultats de la publication de Baudry *et al.*, et, surtout, rappelle l'essentiel : dans l'état actuel des connaissances, il est beaucoup plus important d'avoir une alimentation équilibrée et modérée, que de consommer des aliments bio. Cette attitude rappelle plutôt celle de la presse politique, qui, sur les sujets controversés, donne souvent la parole à deux experts défendant des positions opposées. Toutefois il y a deux différences importantes :

- dans ce cas, la presse « d'opinion » veille au moins à ce que les deux points de vue bénéficient de la même visibilité. Ce n'est pas le cas dans le JAMA, où l'*Editorial Comment* est accessible dans un onglet à part dans la page d'accueil de la publication principale, avec une conséquence facilement prévisible : à la date où nous finalisons cette note (4 février 2020), l'article Baudry *et al.* a été vu 173 973 fois, et l'*Editorial Comment* 22 575 fois !

- les lecteurs de quotidiens nationaux tels que *Le Figaro* ou *Libération* n'attendent pas une vision parfaitement neutre et objective des informations qu'ils traitent : ils recherchent plutôt une vision de l'actualité qui soit conforme à leur propre orientation politique. Ce n'est pas (encore ?) le cas des lecteurs de revues scientifiques.

Sur des sujets ayant des impacts sanitaires aussi importants que ceux évoqués ici, il serait donc nécessaire que les revues scientifiques fassent preuve de plus d'exigence dans la discussion des résultats, et, notamment, dans l'étude de la cohérence des traitements statistiques réalisés. Cela ne signifie pas que les articles dont nous venons de parler n'ont pas de place dans des revues de qualité, mais simplement qu'il faudrait veiller à rappeler plus clairement, et de façon plus équilibrée -ce fut le cas dans le JAMA pour Baudry *et al.*- que des publications comme celles-ci ne sont que des étapes préliminaires de formulations d'hypothèse, dont la confirmation reste à venir... si elle arrive un jour ! Encore faut-il s'entendre sur ce qu'est une confirmation :

appliquer les mêmes méthodes statistiques inadaptées, sur une autre cohorte que *NutriNet Santé*, aurait toutes les chances de donner les mêmes résultats, les mêmes causes produisant les mêmes effets. Une vraie confirmation ne peut venir que de l'obtention de résultats similaires avec des traitements statistiques différents, ne privilégiant aucune variable parmi les « variables suspectes » potentielles. C'est pourquoi J. Ioannidis appelle à une véritable réforme de l'épidémiologie nutritionnelle, plutôt que de se contenter d'une vigilance renforcée sur les publications discutables.

Remerciements

L'auteur remercie les membres de la section 8 de l'Académie d'agriculture de France, pour leurs conseils avisés sur les questions nutritionnelles abordées dans cette Note.

Déclaration d'intérêts

L'auteur est salarié de la société iTK, qui collabore avec de nombreux acteurs de l'agro-alimentaire (agrochimie et semences, coopératives agricoles).

Références

Baudry J, Assmann KE, Touvier M, Allès B, Seconda L, Latino-Martel P, Ezzedine K, Galan P, Hercberg S, Lairon D, Kesse-Guyot E. 2018. *Association of frequency of organic food consumption with cancer risk: findings from the NutriNet-santé prospective cohort study*. JAMA Intern Medicine, 178 (12), 1597–1606.

Bradbury KE, Balkwill A, Spencer EA, Roddam AW, Reeves GK, Green J, Key TJ, Beral V, Pirie K, The Million Women Study Collaborators. 2014. *Organic food consumption and the incidence of cancer in a large prospective study of women in the United Kingdom*, British Journal of Cancer, 110, 2321–2326.

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

- Braesco V, Corrieu G, Feillet P, Giachetti I, Pascal G, Risse J, Serpelloni M, This H, Trystram G. 2019. *Aliments dits "ultra-transformés" et santé : que faut-il en penser ?*, https://www.academie-agriculture.fr/publications/publications-academie/_points-de-vue/aliments-dits-ultra-transformes-et-sante-que-faut, dernier accès 2020-02-05.
- CIRC. 2015. *Cancérogénicité de la consommation de viande rouge et de viande transformée*, Monographies du CIRC, V114. <https://www.cancer-environnement.fr/513-Vol-114--Cancerogenite-de-la-consommation-de-viande-rouge-et-de-viande-transformee.ce.aspx> , dernier accès 2020-02-05.
- Corvol P (ed.). 2016. *Bilan et propositions de mise en œuvre de la charte nationale d'intégrité scientifique*. http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Actus/84/2/Rapport_Corvol_29-06-2016_601842.pdf, dernier accès 2020-02-05.
- Diallo A, Deschasaux M, Latino-Martel P, Hercberg S, Galan P, Fassler P, Allès B, Guéraud F, Pierre FH, Touvier M. 2018. Red and processed meat intake and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort study, *International Journal of Cancer*, 142 (2), 230-237.
- Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Deschasaux M, Dassiè P, Latino-Martel P, Beslay M, Hercberg S, Lavalette C, Monteiro CA, Julia C, Touvier M. 2018. *Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort*. *British Medical Journal*, 360, k322.
- Gueguen L, Pascal G. 2018. Non, il n'est pas établi que les aliments bio protègent du cancer. <https://www.academie-agriculture.fr/publications/publications-academie/points-de-vue/non-il-nest-pas-etabli-que-les-aliments-bio>, dernier accès 2020-02-05.
- Hemler EC, Chavarro JE, Hu FB. 2018. *Organic Foods for Cancer Prevention—Worth the Investment?*, *JAMA Intern Medicine*, 178 (12), 1606–1607.
- INPES. 2012. Recommandations relatives à l'alimentation, à l'activité physique et à la sédentarité pour les adultes, <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/581.pdf>, dernier accès 2020-02-05.
- Ioannidis JPA. 2018. *The Challenge of Reforming Nutritional Epidemiologic Research*, *JAMA Intern Medicine*, 320 (10), 969–970 .
- Lavalette C, Adjibade M, Srour B, Sellem L, Fiolet T, Hercberg S, Latino-Martel P, Fassier P, Deschasaux M, Kesse-Guyot E, Touvier M. 2018. *Cancer-Specific and General Nutritional Scores and Cancer Risk: Results from the Prospective NutriNet-Santé Cohort*. *Cancer Research*, 78 (15), 4427-4435.
- Prud'homme L (ed.). 2018. *Compte rendu de la Commission d'enquête sur l'alimentation industrielle : qualité nutritionnelle, rôle dans l'émergence de pathologies chroniques, impact social et environnemental de sa provenance*. <http://www.assemblee-nationale.fr/15/pdf/cr-cealimindu/17-18/c1718009.pdf>, dernier accès 2020-02-05.
- Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B, et al., 2019. *Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France*. *JAMA Intern Medicine*, 179 (4), 490–498.
- Stoop P. 2019. *Consommer bio : quel effet sur le cancer ? (attention, il y a un piège...)*, <http://www.forumphyto.fr/2017/10/30/consommer-bio-quel-effet-sur-le-cancer-attention-il-y-a-un-piege/>, dernier accès 2020-02-05.
- Timsit J-F, Alberti C, Chevret S. 2005. *Le modèle de Cox – Cox proportional hazards regression analysis*. *Revue des maladies respiratoires*, 22 (6), 1058-1064.

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

Edité par

Alain Pavé, biométricien, professeur émérite à l'Université Claude Bernard Lyon 1, membre de l'Académie des technologies et membre correspondant de l'Académie d'agriculture de France.

Rapporteurs

Sandrine Charles est professeur des universités, à l'Université Claude Bernard (Lyon 1) et dirige l'équipe « Modélisation et Écotoxicologie Prédictive » du Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive (UMR 5558, UCBL, École Vétérinaire de Lyon, CNRS, INRIA et Hospices Civils de Lyon), membre junior de l'iUF (2011-2016).

Muriel Rabilloud, Maître de conférence des universités à l'Université Claude Bernard (Lyon 1) et praticien hospitalier, Service de Biostatistique et Bioinformatique des Hospices Civils de Lyon et Laboratoire Biostatistique Santé, LBBE UMR 5558.

Rubrique

Cet article a été publié dans la rubrique « Notes de recherche » des *Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France*.

Reçu

24 avril 2019

Accepté

5 février 2020

Publié

17 février 2020

Citation

Stoop P. 2020. *Santé et alimentation : attention aux faux-semblants statistiques*, Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France / Academic Notes from the French Academy of Agriculture, 2020, 1, 1-20.



Philippe Stoop est Directeur Recherche et Innovation de la société iTK (développement d'outils d'aide à la décision et d'objets connectés pour l'agriculture et l'élevage), et membre correspondant de l'Académie d'agriculture de France (section 9 : Agrofournitures).

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

Table supplémentaire 1. On donne page suivante le tableau 1 de Baudry et al. (2018), qui montre la liaison entre la consommation d'aliments bio et les principaux facteurs enregistrés dans la cohorte NutriNet Santé. Exemple de lecture: il y a une liaison hautement significative ($p < 0,01$) entre l'âge et la consommation d'aliments bio. En effet, les 25 % de personnes ayant la plus forte consommation de bio (Q4) ont un âge moyen de 45,89 ans, alors que les personnes ayant la consommation la plus faible (Q1) sont âgées en moyenne de 42,99 ans.

En conséquence, il est légitime de corriger les incidences de cancer observées dans le Q4 de l'effet de cette différence d'âge, pour ne pas attribuer aux aliments bio une augmentation du risque de cancer qui serait en fait due à la différence d'âge entre le Q1 et le Q4. Le problème

est ici qu'il y a une vingtaine de facteurs corrélés à la consommation de bio, ce qui rend les redressements statistiques très difficiles.

De surcroît, on note qu'à l'exception de l'âge, du sexe, et des antécédents familiaux de cancer (family history of cancer), tous ces facteurs jouent dans le sens d'une réduction du risque de cancer chez les forts consommateurs de bio. Si les ajustements statistiques multiples réalisés dans les modèles 2 et 3 de cette publication n'ont que très peu d'effet, ce n'est donc pas parce que les effets de facteurs négatifs compenseraient les effets d'autres facteurs positifs : c'est bien que le modèle statistique utilisé ne trouve pour ces variables qu'un effet faible à nul sur le risque de cancer, même pour la consommation de tabac ou d'alcool, et de viande rouge ou transformée.

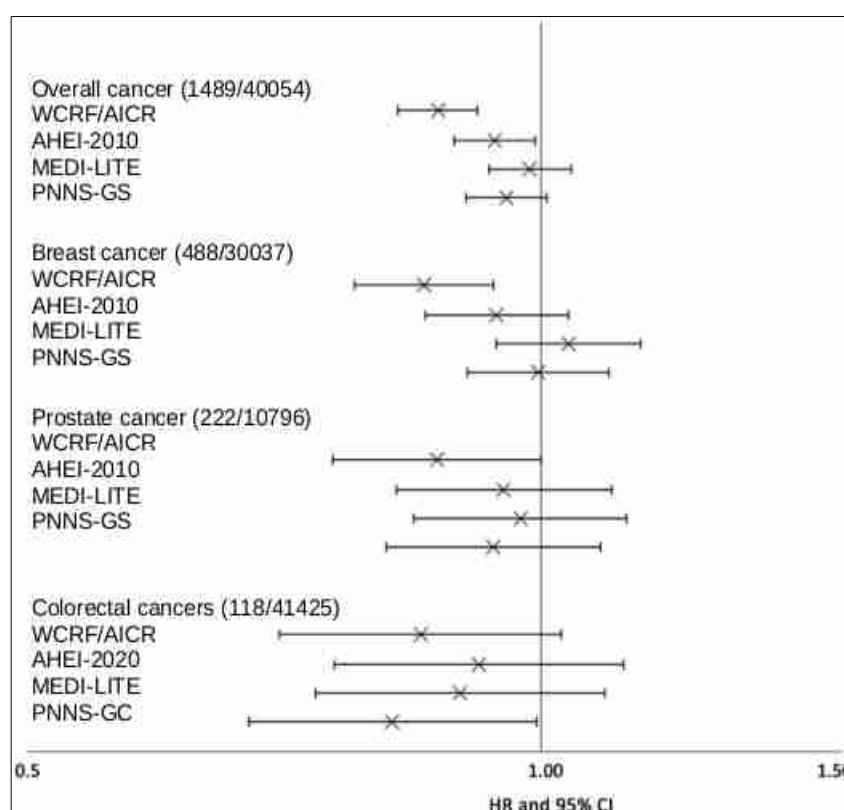
Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

Characteristic	Q1	Q2	Q3	Q4	P value
Organic food score, mean (SD) range, 0-33 points	0.72 (0.82)	4.95 (1.41)	10.96 (1.69)	19.96 (4.28)	<0.001
Participants, No	16811	17644	17240	17211	NA
Age, mean (SD), y	42.99 (15.24)	43.31 (14.78)	44.72 (14.30)	45.89 (13.37)	<0.001
Female, %	74.2	78.2	79.7	80.9	<0.001
Month of inclusion, mean (SD)	6.08 (2.56)	6.11 (2.57)	6.10 (2.74)	5.99 (2.93)	0.002
Occupational status, %					
Unemployed	5.9	5.7	5.6	6.3	
Student	9.5	9.3	7.3	4.6	
Self-employed, farmer	1.6	1.7	1.7	2.5	
Employee, manual worker	24.4	20.6	17.4	14.9	
Intermediate professions	16.3	17.8	17.8	18.8	<0.001
Managerial staff, intellectual professions	17.8	21.6	25.9	29.1	
Retired	19.0	17.9	18.9	17.8	
Never employed	5.5	5.8	5.4	6.1	
Educational level					
Unidentified	0.6	0.7	0.5	0.8	
<High school diploma	22.8	19.4	16.4	14.4	<0.001
High school diploma	19.7	17.4	15.7	13.7	
Postsecondary graduate	56.9	62.6	67.4	71.1	
Marital status %					
Cohabiting	79.6	80.6	81.8	85.3	<0.001
Monthly income per household unit, e. %					
<1200	26.7	17.8	14.8	13.2	
1200-1800	26.9	25.3	22.9	23.5	
1800-2700	21.2	23.3	24.7	25.6	<0.001
>2700	18.8	22.4	27.6	28.2	
Unwilling to answer	12.4	12.0	18.8	8.5	
Physical activity, %					
Low, <30 min of brisk walking per day or equivalent	26.8	27.3	29.5	31.3	
Moderate, 30-60 min of brisk walking per day or equivalent	33.7	37.3	38.8	40.6	<0.001
High, >60 min of brisk walking per day or equivalent	24.0	20.8	19.0	17.2	
Missing data	15.5	14.5	12.7	11.0	
Smoking status, %					
Never smoker	52.0	51.9	50.2	49.4	
Former smoker	31.6	31.9	34.5	36.8	<0.001
Current smoker	16.4	16.2	15.3	13.8	
Alcohol intake, mean (SD), g/d	8.34 (13.04)	8.18 (13.11)	8.17 (12.19)	7.54 (11.30)	
Family history of cancer, %	33.8	34.5	36.8	38.6	<0.001
MHI, mean (SD)	24.46 (4.92)	23.92 (4.63)	23.64 (4.32)	22.92 (3.89)	<0.001
Height, mean (SD)	166.91 (8.27)	166.58 (8.05)	166.54 (8.11)	166.40 (7.98)	<0.001
Energy intake, mean (SD), g/d	1881.71 (493.19)	1875.10 (469.83)	1848.42 (474.71)	1841.24 (464.11)	<0.001
mPNS-GS, mean (SD)	7.41 (1.72)	7.70 (1.71)	7.95 (1.71)	8.19 (1.69)	<0.001
Fiber intake, mean (SD), g/d	17.80 (6.55)	18.07 (6.04)	20.05 (7.20)	22.60 (8.31)	<0.001
Processed meat intake, mean (SD), g/d	23.67 (23.46)	21.15 (27.12)	18.85 (24.92)	15.12 (22.49)	<0.001
Red meat intake, mean (SD), g/d	48.72 (44.51)	44.59 (41.44)	40.77 (40.67)	31.44 (36.81)	<0.001
Purity, mean (SD)	1.26 (1.26)	1.27 (1.23)	1.34 (1.23)	1.41 (1.21)	<0.001
Perimenopausal status, %	16.6	19.3	22.4	24.7	<0.001
Use of hormonal treatment for menopause, %	4.0	4.6	5.0	4.9	0.01
Use of oral contraception, %	24.7	23.2	19.1	14.0	<0.001

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

Figure supplémentaire 1. Figure 1 de Lavalette et al. (2018) : dans cet article, qui porte également sur la cohorte NutriNet Santé, les auteurs ont comparé le degré de liaison de l'incidence des cancers avec plusieurs indicateurs de qualité nutritionnelle des régimes alimentaires. Ils ont observé que l'indicateur américain WCRF/AICR est le mieux corrélé avec le risque de cancer : les personnes dont le régime est bien classé selon cet indice ont un risque significativement réduit pour la plupart des cancers majeurs. Ce résultat est logique, car cet indicateur a été créé pour ce but. En revanche, le PNNS-GS, qui mesure la conformité du régime alimentaire aux recommandations du PNNS, est un indicateur beaucoup moins net du risque de cancer : son respect n'est pas corrélé à une baisse statistiquement significative du risque de cancer, sauf pour les cancers colorectaux. Ce résultat est logique, car le PNNS-GS a des objectifs plus généralistes que le WCRF/AICR. Compte tenu de

ce résultat, on ne comprend pas bien pourquoi la même équipe a redressé les résultats de Baudry et al. (qui portaient sur la liaison entre cancer et alimentation bio) par le mPNNS-GS (variante du PNNS-GS qui ne prend pas en compte l'activité physique) : d'après Lavalette et al., c'est le WCRF/AICR qu'il faudrait prendre comme référence pour l'effet protecteur du régime alimentaire (hors effet du bio), et non le mPNNS-GS. Il en est de même dans Fiolet et al., sur les aliments « ultratransformés », ou c'est encore un troisième indicateur, le Western Diet Pattern, qui a été retenu, à la place du WCRF/AICR. De surcroît, pour être plus cohérent avec le consensus scientifique actuel, il eut été préférable de stratifier la cohorte NutriNet Santé selon son WCRF/AICR et de vérifier ensuite si le niveau de consommation d'aliments bio (ou « ultra-transformés ») a un effet significatif dans chaque quartile de WCRF/AICR.



Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture
(N3AF)
Note de recherche

Figure supplémentaire 2. Figure 2 de Bradbury et al. (2014), sur l'incidence des cancers chez les consommatrices de bio dans la cohorte britannique One Million Women. Contrairement à la présentation tronquée qui en est le plus souvent propagée en France, cette étude (qui a employé la même méthode statistique que celle qui a été appliquée à la cohorte NutriNet Santé) est très loin de confirmer les résultats de Baudry et al. sur une liaison négative entre alimentation bio et cancer. Le seul point commun est que l'on trouve dans les deux cohortes une incidence réduite de lymphome non hodgkinien chez les fortes consommatrices de bio. En revanche, on trouve chez les consommatrices britanniques de bio une incidence significativement augmentée des cancers du sein, de l'utérus et du cerveau (pour les deux derniers cancers, l'excès n'est significatif que pour les consommatrices occasionnelles, mais on observe aussi un excès non significatif aussi fort, voire plus, chez les consommatrices les plus fortes). Et, pour l'ensemble des cancers, l'excès chez les fortes consommatrices de bio était tout proche de la significativité à 5 % (hazard ratio de 1,03, avec un intervalle de confiance à 95 % de [1.00-1.06]).

Bien sûr, personne de sérieux n'en conclurait que l'alimentation bio provoque des cancers : il s'agit sans doute de l'effet de facteurs de confusion associés à la consommation d'aliments bio chez les femmes britanniques. Toutefois cette publication montre bien que la méthode statistique employée est incapable de corriger correctement l'effet des facteurs de confusion associés au bio. Et sa réception médiatique est révélatrice de la partialité avec laquelle les études scientifiques sur ces sujets sont examinées.

