



Alimentation méditerranéenne

Alimentation méditerranéenne et cancers

Mediterranean diet and cancers

*Mariette GERBER**

Chercheur Honoraire INSERM, Institut du Cancer, Montpellier. Expert à l'Anses L'Estradelle, 11510, Treilles, France

Reçu le 15 mai 2016, Révisé le 26 mai 2016, Accepté le 28 mai 2016.

*Auteur correspondant : mariette.gerber@sfr.fr

Résumé La prévention des cancers par l'alimentation est un objectif de santé publique essentiel, étant donné la large exposition des populations à ce facteur. Un rappel méthodologique portant sur la composition du modèle alimentaire méditerranéen et les méthodes d'évaluation de l'adhésion des populations à ce type d'alimentation est exposé. Le score original a été adapté aux diverses populations étudiées. Les modifications apportées sont riches d'enseignement sur les spécificités à considérer en relation avec la santé. Les études portant sur la mise en évidence de l'association entre alimentation méditerranéenne et la mortalité par cancers, l'incidence du cancer colorectal, du sein, de la prostate et d'autres cancers moins fréquents sont ensuite exposées. Si une réduction de risque est, généralement, évoquée pour ces événements pathologiques dans les pays méditerranéens, elle est plus difficile à mettre en évidence dans les pays occidentaux. Il faut de larges cohortes, où peut exister un groupe suffisant de sujets consommant « sain », et, plus encore l'introduction dans le groupe « aliments à réduire » d'aliments représentatifs de l'alimentation de type occidentale, connus pour être délétères. On peut conclure qu'une consommation abondante et variée de fruits et de légumes, de légumineuses, de céréales non raffinées est essentielle, rappeler l'importance de l'huile d'olive, la nécessité bi-hebdomadaire de produits de la mer. La consommation de viande et de laitages et d'alcool doit rester modérée et il est important de diminuer fortement les aliments de type fast-food, riches en sucres, et graisses saturées, apportant des calories vides.

Mots clés : *Alimentation Méditerranéenne, Profils alimentaires, Mortalité, Cancers, Cancer du sein*

Abstract Cancer prevention through food habits is an important matter of public health, given that everybody is exposed to food. The Mediterranean diet model is briefly reported, together with the way to evaluate the adherence to this diet. However, the original score, made for Mediterranean populations, had to be adapted to Western populations. These modifications pinpoint the peculiar aspects of the Mediterranean diet related to health. The studies reporting on the relationship between Mediterranean diet and cancer mortality, colorectal, breast, prostate and other cancers incidence are described. A risk reduction is generally evoked for these outcomes in Mediterranean countries, but it is more difficult to show in US or North-European country. Enough subjects with sane food habits, capable to reveal an inverse association of a Mediterranean-style diet and cancers, might only be found in large cohorts. In addition, the group of “negative” foods in the score needs to include “junk food”, known to be deleterious, and often part of the habits in these occidental countries. In conclusion, it can be said that a high and diverse consumption of fruits, vegetables, legumes, whole grain cereals is a must, be underlined the importance of olive oil, be mentioned the advantage of eating sea-food at least twice-a-week. Consumption of red and processed meat, dairy foods, and alcohol should be kept low and it is important to avoid sugars, saturated fats, all junk-foods, providing empty calories.

Keywords : *Mediterranean diet, dietary patterns, mortality, cancers, breast cancer*

Introduction

Bien que moins affectés par l'incidence des cancers que les pays les plus développés, les pays moins développés voient l'incidence augmenter avec pour l'Afrique du Nord un taux d'incidence par 100000 estimé de 89,8 à 135,2 cas de cancers chez les hommes et de 76,1 à 96,3 chez les femmes, avec l'incidence la plus élevée du continent Africain pour le cancer du sein : 45,8 à 64,8 [1]. Cette transition épidémiologique va de pair avec la transition nutritionnelle. Les cancers restent la maladie la plus douloureusement vécue, de par son origine le plus souvent mal connue, et de par son caractère encore trop souvent inéluctable. A côté de ces aspects individuels, le coût économique et social de la maladie pèse lourdement sur la société. Tout cela souligne l'importance de la prévention.

Les cancers sont des maladies multifactorielles, et tous les facteurs ne sont pas forcément identifiés, ce qui complique l'approche de prévention, qui a pour but d'agir sur ces facteurs, soit qu'ils augmentent le risque soit qu'ils le diminuent. Dans certains cas, un facteur environnemental est majoritaire, comme dans la relation tabagisme et cancer du

poumon, et bien identifié en tant que cible de politique de prévention. Pour la plupart des cancers, le poids des facteurs alimentaires est assez faible et plus difficilement identifiable. Cependant, étant donné que tout le monde mange, le risque attribuable à ces facteurs dans l'incidence de certains cancers reste conséquent.

L'aspect multifactoriel de l'étiologie du cancer a pesé dans l'application de plus en plus fréquente de l'approche holistique par les profils alimentaires dans l'étude de l'association de l'apport alimentaire et des cancers.

Nous allons donc examiner la relation entre les cancers et un profil alimentaire qui a fait l'objet de nombreuses études en relation avec la santé, celui de l'alimentation méditerranéenne. Un rappel méthodologique porte sur la composition de l'alimentation méditerranéenne, sur l'évaluation de l'adhésion à cette alimentation par la méthode des profils alimentaires et sur les divers types d'études épidémiologiques retenus pour analyser la relation entre alimentation méditerranéenne et cancers. Les résultats de ces études seront ensuite exposés et discutés avec les hypothèses mécanistiques qui les sous-tendent.

Rappel méthodologique

L'alimentation méditerranéenne

Les anthropologues de la nutrition se plaisent à décrire la diversité alimentaire des différentes régions littorales Nord et Sud de la Méditerranée. Cependant, cette diversité repose majoritairement sur les différentes transformations de produits de base et les pratiques culinaires. Les nutritionnistes ont su reconnaître dans cette diversité apparente les aliments et nutriments essentiels pour élaborer le modèle méditerranéen :

- L'apport énergétique provient majoritairement des céréales (blé dur, riz) et légumineuses (pois chiche, haricots, lentilles) qui sont riches de glucides complexes, mais aussi contiennent des acides aminés destinés à l'élaboration des protéines. La combinaison céréales/légumineuses permet la synthèse de protéines de bonne qualité.
- Les fruits et légumes auxquels il faut ajouter les herbes sauvages et herbes aromatiques, sont, dans leur grande diversité, emblématiques de l'alimentation méditerranéenne
- Si la consommation de poissons, mollusques et crustacés est relativement fréquente, celle des autres produits animaux est modérée, et, que ce soit pour les produits laitiers ou la viande, les ovins et les caprins sont une source privilégiée.
- Le modèle méditerranéen ne saurait exister sans l'huile d'olive, dénominateur commun des alimentations méditerranéennes, seule huile de fruit parmi les huiles végétales d'usage courant.
- Pour les boissons, enfin, la consommation est différente entre la rive Nord de la Méditerranée, où le vin est la boisson habituelle, alors que c'est le thé, sur la rive Sud. Pourtant, si ce n'est pour l'alcool, la différence n'est pas si radicale : Les deux boissons contiennent des composés phénoliques semblables : catéchine et épicatechine.

Il faut ajouter que l'alimentation méditerranéenne est une partie de la « diète méditerranéenne », terme qui recouvre l'ensemble des caractéristiques d'un mode de vie : activité physique pour préserver l'équilibre énergétique et maintenir la sensibilité à l'insuline, et favoriser la synthèse de vitamine D, car pratiquée à l'extérieur. La convivialité et les rituels culturels du repas familial ou festif font partie de ce modèle bénéfique méditerranéen.

néen.

Les profils alimentaires

L'épidémiologie nutritionnelle, après avoir considéré d'abord les nutriments, puis chaque type d'aliments dans l'analyse de la relation entre alimentation et pathologies, a orienté sa recherche vers une approche holistique des facteurs alimentaires. Deux techniques ont été développées : *a posteriori* et *a priori*.

Profils alimentaires *a posteriori*

Dans cette méthode, on utilise les données nutritionnelles propres à la population étudiée. Ces données sont analysées le plus souvent par « analyse en composantes principales ». Cette technique met en évidence des groupes d'aliments corrélés, formant des combinaisons linéaires d'aliments qui dessinent un profil alimentaire. Pour chaque profil identifié, un score est calculé pour chaque sujet de la population étudiée, en additionnant la consommation de chaque aliment du profil pondéré par son coefficient dans la combinaison linéaire. Ce score évalue la conformité de l'alimentation de chaque sujet au profil identifié. La méthode *a posteriori* permet d'identifier des profils alimentaires à risque ou protecteurs dans l'étude de la relation alimentation/maladies, mais, si l'on recherche spécifiquement l'effet de l'alimentation méditerranéenne, on ne pourra l'observer que dans des populations méditerranéennes, ou dans des populations, comprenant une fraction suffisamment large de la population, consommant méditerranéen.

Profils alimentaires *a priori*

Cette méthode repose sur la construction d'un score fondé sur les aliments traditionnels méditerranéens. Deux caractéristiques permettent de distinguer les différents scores publiés en application à diverses populations :

L'une porte sur la liste des aliments. Cette liste comporte toujours les céréales, les fruits et légumes, le poisson, considérés comme favorables, des produits animaux sources d'acides gras saturés (AGS) (viandes toujours présentes, produits laitiers pas toujours), à consommer modérément. Pour les graisses ajoutées, soit le profil contient de l'huile d'olive [2], soit le rapport acides gras mono-insaturés sur acides gras saturés (AGMI/AGS) c'est le MDS [3], soit on étend le

numérateur aux AG poly-insaturés pour un rapport AGPI/AGS [4], c'est le MDS modifié (m-MDS). La liste peut présenter différents éléments dans les groupes d'aliments : par exemple, les pommes de terre sont présentes [3] ou non [5] dans le groupe légumes ; les jus de fruit présents [5] ou non [6] dans le groupe fruits ; si elle contient toujours la viande comme aliment dont la consommation doit être modérée, d'autres aliments, tels les boissons sucrées ont pu être ajoutés [7].

L'autre caractéristique discriminante porte sur l'identification du niveau de consommation de chacun des groupes d'aliments de la liste retenue comme profil alimentaire méditerranéen. Cette quantité requise déterminera le score obtenu par chaque participant. Dans certains cas, en s'appuyant sur les observations de la littérature, la valeur optimale de consommation retenue reçoit le meilleur score le plus élevé, score qui diminue avec la consommation : ex Huile d'olive g/jour : max 15, intermédiaire entre 5 et 15, inférieur moins de 5 [2]. Mais le plus souvent, le score retenu est dichotomique [3]. Il est déterminé par la valeur médiane (cut-off) de la consommation de chaque groupe d'aliments dans la population, et un score de 1 est attribué aux aliments favorables (fruits, légumes, céréales, poisson), pour une consommation \geq à la médiane et 0 pour les consommations inférieures, et inversement aux aliments à consommation modérée, 1 pour les consommations inférieures à la médiane et 0 pour une consommation \geq à la médiane. Au lieu d'être basé sur la médiane, le score peut se baser sur des tertiles, donnant 2 points à la quantité optimale consommée, 1 point au 2^{ème} tertile, et 0 pour la quantité minimale des aliments recommandés ou maximale des aliments négatifs. Dans tous les types de profil alimentaire *a priori* la valeur optimale de la consommation d'alcool est fixée, à $>10g$ et $<50g$ pour les hommes et $>5g$ and $<25g$ pour les femmes [3]. ou abaissée à : 0 point <5 and $\geq 15g$, 1 point pour une consommation de $5g$ à $<15g$ et identique pour les hommes et les femmes [5], Mais la consommation d'alcool peut aussi être absente du profil [8].

Le premier score dichotomique a été appliqué à une population de Grecs âgés, ayant une alimentation traditionnelle méditerranéenne et où le rapport MUFA/AGS représente la consommation de l'huile d'olive, pratiquement seul corps gras

utilisé. Pour cette population, ce rapport était un marqueur de la consommation d'huile d'olive [3]. L'application de ce score à des populations non méditerranéennes va se heurter à des difficultés et les diverses adaptations peuvent se révéler inopérantes [9]. En effet, si le rapport AGMI/AGS est en Grèce un marqueur de consommation de l'huile d'olive, ce n'est pas le cas dans les pays du Nord ou de l'Est de l'Europe, ni aux USA où les acides gras mono-insaturés proviennent essentiellement des produits animaux. Et si l'utilisation AGPI/AGS introduit les huiles végétales polyinsaturées, avec un effet bénéfique certain, notamment pour la mortalité et l'incidence des maladies cardio-vasculaires, ces huiles ont une composition très différente de celle de l'huile d'olive. Cette différence concerne les acides gras, mais plus encore, les composés phénoliques particuliers à l'huile d'olive. En outre, la consommation de certains des aliments à recommander peut être faible dans certaines populations résultant en un «cut-off» bas : Ceci est parfaitement illustré dans l'étude EPIC [4], portant sur 10 populations Européennes, la médiane de la consommation de légumes dans la population grecque était de 500 g, et celle de la médiane des autres populations de 157 g, avec en corollaire, une réduction du risque de la mortalité toutes causes, observée seulement dans la population grecque. L'impact de ces deux points dans les diverses adaptations proposées sera décrit pour chaque étude portant sur la relation de l'alimentation méditerranéenne avec une pathologie.

Les études épidémiologiques

Bien que les études descriptives et écologiques aient généré l'hypothèse de la relation entre alimentation et cancers, sont retenues préférentiellement, pour étayer l'analyse de la relation alimentation méditerranéenne et cancers, les études prospectives, qui permettent un suivi des participants, sur plusieurs années après l'évaluation de leur profil alimentaire. Ainsi, l'erreur de mesure liée à la mémoire est évitée et le laps de temps attendu entre l'exposition et l'événement observé est respecté. Les études cas-témoins ne présentent pas ces avantages et ne seront retenues que lorsqu'elles portent sur un grand nombre de cas et de témoins. Les autres

critères de sélection des études ont été la qualité du questionnaire alimentaire, comprenant au moins 100 items, et de l'analyse statistique, incluant des ajustements sur les facteurs de confusion classiques et spécifiques à l'analyse, éventuellement mis en évidence par une analyse uni-variée.

Relation entre alimentation méditerranéenne et cancers

Mortalité et cancers

Les données sur la mortalité, par cancers, sont plus faciles à obtenir, sur certificat de décès ou par un registre des cancers, plus rigoureuses que la simple déclaration d'incidence, qui doit s'accompagner d'une vérification par la consultation de dossiers médicaux pour être validée. Cependant, le taux de mortalité, s'il est directement lié à l'incidence, dépend aussi de l'accessibilité aux soins et de leur qualité.

Le tableau I rapporte les résultats de 10 études portant sur 8 cohortes. L'étude conduite en Grèce en 2003 [3] montre une réduction de risque significative de la mortalité, par cancers, en utilisant le MDS, alors que le même outil [10], ou modifié, soit par le rapport AGPI/AGS au lieu de AGMI/AGS [1], ne permet pas de mettre en évidence cet effet, quand appliqué dans les pays d'Europe du Nord en 2004, ni en Espagne en 2011, pourtant relativisé (rMDS) par l'introduction de l'huile d'olive et la prise en compte de l'énergie comme appliqué [12]. Il faut une modification portant sur les céréales (consommation de céréales complètes et l'ajustement sur l'apport calorique) pour observer une modeste réduction de la mortalité par cancer, chez les hommes seulement dans une population suédoise [13]. Les études conduites aux USA [14-18] ont adapté le MDS (aMDS) à la consommation de la population américaine, en limitant l'apport des céréales aux céréales complètes, évitant ainsi les calories vides et une charge glycémique plus élevée ; les pommes de terre ont été éliminées du groupe des légumes, ce faisant on éliminait les frites (French fries), soit une large part de « fast-food ». Avec cet aMDS, les 4 études conduites sur de très larges cohortes montrent une réduction de mortalité par cancers

significative [14-16, 18], mais pas quand le nombre de cancers est relativement faible [17], et ce malgré l'abandon de l'alcool dans le score. Une méta-analyse publiée en 2015 conclut à une réduction de risque de mortalité, par cancers entre les diverses études, qualifiée de cohérente, malgré une forte hétérogénéité : RR: 0,87 (0,81-0,93), $I^2 = 84%$, [19].

Ces résultats suggèrent que l'alimentation méditerranéenne traditionnelle, dans un contexte de style de vie méditerranéen, réduit le risque de mortalité par cancers, mais suggèrent que ce profil méditerranéen doit être adapté aux consommations et aux styles de vie occidentaux plus récents, notamment en identifiant des aliments à modérer sinon à éliminer.

Incidence des cancers

La recherche de l'association entre alimentation méditerranéenne et incidence des cancers a été étudiée dans l'étude multicentrique européenne EPIC avec le profil mMDS [20]. Le risque de l'ensemble de la population des 10 pays, suivi pour un temps médian de 8,7 ans était diminué de 4% (HR : 0,96 IC : 0,95-0,98), réduction largement induite par celle de la Grèce 14% (HR: 0.86 IC : 0.79 – 0.94), un autre pays, le Danemark montrant une réduction significative de 8%, les 6 autres pays montrant des résultats non significatifs.

On peut cependant s'interroger sur le sens d'une recherche portant sur l'ensemble des cancers, chaque site étant une maladie particulière, avec des facteurs de risque différents. C'est donc par site qu'il convient de rechercher la relation des cancers avec l'alimentation méditerranéenne.

La méta-analyse déjà citée [19] conclut sur une association significative entre cancer colorectal et alimentation méditerranéenne : RR : 0,83 (0,76-0,89).

Cancer colo-rectal

Quatre études prospectives ont été réalisées avec des profils *a priori*. Deux études américaines avec l'aMDS, l'une sur les cohortes des infirmières et des professionnels de santé (NHS et HPFS, [21]) ne montre pas d'association significative, l'autre sur la cohorte des retraités américains conduite par le NIH (NIH-AARP) montre une réduction de risque

chez les hommes (HR : 0,72 IC : 0,63-0,83), mais pas d'association significative chez les femmes [22]. L'étude EPIC, conduite avec le mMDS, montre une réduction de risque significative sur l'ensemble de la population (HR : 0,89 IC : 0,80-0,99), mais qui est non significative quand on l'étudie par sexe [23]. Enfin, l'étude d'Agnoli [24] a montré une

réduction de risque significative sur l'ensemble de la population (HR : 0,50 IC : 0,35-0,71) et chez les hommes (HR:0,54 IC : 0,93-0,96) et les femmes (HR :0,46 IC : 0,30-0,72). Cette étude a été conduite avec l'index méditerranéen italien [7] qui comporte des aliments largement utilisés dans l'alimentation italienne (abondance de tomates,

Tableau I. Alimentation Méditerranéenne et mortalité par cancers : confiance (IC)

Auteurs, Année, Pays,	DP type	Population	Nombre de décès, risque relatif et intervalle de confiance
Trichopoulou <i>et al.</i> , 2003 EPIC Grèce [3]	Original MDS	22043 55% < 55 ans 23% ≥ 65 ans Suivi : 44 mois	N = 97 0,76 (0,59-0,98)
Lagiou <i>et al</i> 2006 Uppsala Health Care Region, Sweden [10]	Original MDS	42 237 femmes 30–49 ans Suivi: 12 ans	N = 280 NS
Knoops <i>et al.</i> , 2004 The Hale project : Europe : SENECA+personnes âgées Finlande, Espagne, Pays-Bas [11]	m-MDS	H : 1507 F : 832 70 to 90 ans Suivi 12 ans	N = 233 NS
Buckland <i>et al</i> , 2011 Espagne cohorte EPIC Espagnole [12]	r-MDS	40622 29 à 69 ans Suivi : 13,4 ans	N = 913 NS
Tognon <i>et al.</i> , 2012 Sweden, study subarctic population [13]	m-MDS seulement céréales complètes ajusté : 2500 Kcal (H) 2,000 Kcal (F)	77,151 30–60 ans suivi median 9 ans	N = :974 H: 0,92 (0,87, 0,98) F: NS
Mitrou <i>et al.</i> , 2007 USA NIH-AARP cohort [14]	a-MDS	H : 214 284 F : 166 012 50 à 71 ans Suivi 5 ans	N = 5985 M : 0,83 (0,76-0,91) T < 0,01 F : 0,88 (0,78-1,00) T : 04
Reedy <i>et al.</i> , 2014 USA NIH-AARP cohort [15]	a-MDS	492 823 H : 242 321 F : 182 342 50 à 71 ans Suivi 15 ans	N = 29415 M : 0,80 (0,77, 0,84) W : 0,79 (0,74, 0,85)
George <i>et al.</i> , 2014 USA Women Health in initiative cohort [16]	a-MDS	F Mnp + : 63 805 50 à 79 ans Suivi: 12,9 ans	N = 2384 0,80 (0,70, 0,92) T: 0,001
Lopez-Garcia <i>et al.</i> , 2014 USA Health Professionals Follow- Up Study et Nurses' Health Study [17]	a-MDS	Sujets avec MCV H : 6137, 40 à 75 ans F : 11,278, 30 à 55 ans Suivi/ H : 7,7 ans F : 5,8 ans	H : N = 344 NS F : N = 197 NS
Harmon <i>et al.</i> , 2015 USA Multiethnic cohort [18]	a-MDS	215 782 Adultes Blancs, Afro-Américains, Hawaiiens, Nippo- et Latino- Américains 45 à 75 ans Suivi : 13-18 ans	N = 10883 H : N = 5853 F : N = 5030 H : 0,81 (0,75-0,89) F : 0,84 (0,76-0,92) Hawaiiens et Nippo- Américains NS

NS : non significatif ; Original MDS : [3] ; mMDS : rapport AGMI/AGS remplacé par AGMI+AGPI/AGS ; aMDS : seulement céréales complètes ; pommes de terre absentes du groupe légumes ; produits laitiers absents du score, quantités d'alcool diminuées : optimum entre 5 et 15 g. ; rMDS ; pommes de terre absentes du groupe légumes, jus de fruits absents du groupe fruits ; rapport AGMI/AGS remplacé par huile d'olive ; prise en compte de la densité énergétique des aliments consommés.

de légumes à feuilles, d'huile d'olive) et a introduit en consommation négative le beurre, les pommes de terre et les sodas, tandis qu'il recommandait une consommation plus faible en alcool (1 point pour 1 à 12 g d'alcool, 0 pour abstinence et > 12 g). On peut conclure que l'adhésion au profil méditerranéen traditionnel italien, spécifiquement adapté à la population méditerranéenne, dans laquelle l'étude est conduite, éliminant des aliments type fast-food et réduisant la consommation d'alcool, est associée à une réduction de risque du cancer colo-rectal. Les résultats avec le MDS ou le mMDS sont moins convaincants.

Cancer du sein

Le tableau II décrit 3 études prospectives, utilisant le profil alimentaire *a posteriori* et 7 utilisant le profil alimentaire *a priori*. Seule la première de ces études prospectives *a posteriori* [25] peut revendiquer un réel profil méditerranéen, avec apport d'huile d'olive. Elle montre une réduction de risque de cancer du sein significative pour l'ensemble de la cohorte de femmes ménopausées, avec des résultats intéressants dans les études en sous-groupes : la réduction de risque est plus marquée chez les femmes présentant une tumeur, sans récepteur pour la progestérone. Au contraire, pas d'effet, dès lors que l'apport énergétique, lié essentiellement à des aliments type fast-food, est > 2000 Kcal. L'étude australienne [26] apporte aussi un argument à la thèse selon laquelle une alimentation riche en fruits et légumes pourrait être un facteur de réduction de risque pour les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux. L'étude de Pot *et al.*, [27] montre l'absence de consommation d'une alimentation qui pourrait être considérée comme méditerranéenne, dans cette population britannique.

Dans cette même population [27], comme dans une population suédoise [28], l'adhésion à l'alimentation méditerranéenne, mesurée par le profil alimentaire *a priori* MDS, ne montre pas d'association avec le cancer du sein. De même, le résultat est borderline avec un test de tendance non significatif, dans un échantillon de femmes non ménopausées anglaises [29]. Le profil alimentaire *a priori* aMDS, dans une population américaine de femmes ménopausées [5], est aussi borderline, mais avec un test de tendance signifi-

catif pour les femmes présentant une tumeur sans récepteurs hormonaux. Au contraire, les résultats montrent une association inverse significative avec le MDS, dans une population méditerranéenne [30], asiatique [31], et avec le arMDS dans l'étude EPIC [32], comprenant 10 populations européennes, dont 3 méditerranéennes (Grèce, Italie et Espagne). On peut relever quelques caractéristiques communes dans les études montrant une association significative du profil méditerranéen avec le cancer du sein : il s'agit de femmes ménopausées [5, 25, 30, 32], le profil alimentaire comprend l'huile d'olive [25, 30, 32], enfin la réduction de risque paraît plus forte dans le cas de tumeurs PR- ou ER- PR- [5,25, 26, 32], mais ceci ne peut être recherché que dans de larges cohortes. En effet, la proportion de tumeurs à récepteurs négatifs est généralement faible et le nombre de ces cas peut être insuffisant pour être analysé spécifiquement.

Les études cas-témoins soulignent le poids du lieu géographique, avec une population ayant conservé les traditions méditerranéennes, que ce soit avec des profils alimentaires *a posteriori* [33, 34] comparées à [35] ou *a priori* [34, 36]. L'une d'entre elles [34] souligne aussi l'importance de l'absence d'alcool et l'effet sur les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux. La méta-analyse déjà citée [19] montre une réduction de risque associée seulement aux cancers ER-

Cet ensemble d'observations suggèrent que l'effet des facteurs alimentaires méditerranéens est plus facilement révélé et/ou plus efficace, quand le développement de la tumeur échappe tout ou en partie à l'influence hormonale. Il est également possible que l'huile d'olive joue un rôle particulier, comme le suggère également l'observation de la cohorte PREDIMED, montrant que seule l'alimentation méditerranéenne supplémentée par l'huile d'olive diminuait significativement le risque de cancers du sein chez ces femmes à risque cardio-vasculaire [37]. Notons aussi que dans 3 de ces études, la consommation d'alcool était fortement diminuée [5], ou faisant partie des aliments à éviter [31], ou non prise en compte dans le profil alimentaire *a priori* [32, 34]. Notons enfin que certaines études, soit ne considère que les céréales complètes [5], soit introduisent les glucides et les jus de fruits dans les aliments dont on doit modérer la consommation [31, 32, 36].

En conclusion, ces études suggèrent fortement que l'alimentation méditerranéenne, avec fruits et légumes, céréales complètes, huile d'olive et une consommation très modérée ou absente d'alcool et de boissons sucrées, participe à la réduction de risque de cancer du sein, même si l'importance du

facteur hormonal et des facteurs de risque qui en dépendent, reste prépondérante.

Cancer de la prostate

Quatre études prospectives ont recherché une

Tableau II. Alimentation Méditerranéenne et incidence des cancers du sein (Etudes prospectives)

Auteurs, Année, Pays,	DP type	Population	Nombre de décès, risque relatif et intervalle de confiance
Cottet <i>et al.</i> , 2009 France Etude E3N [25]	<i>A posteriori</i> Profil méditerranéen : Fruits, légumes crus et cuits, poisson, huile d'olive	65374 Mnp+ 45 à 60 ans suivi médian: 9,7 ans 2381 Cas	Ensemble de la cohorte : 0,85 (0,75-0,95) Femmes >2000 Kcal NS Tumeurs ER+PR- 0,65 (0,49-0,87)
Baglietto <i>et al.</i> , 2011 Australie [26]	<i>A posteriori</i> Profil « fruits, salades »	20967 40 à 69 ans suivi 13 à 17 ans 815 Cas	Ensemble de la cohorte: NS Tumeurs :ER-PR- 0,55 (0,32-0,93)
Pot <i>et al.</i> , 2014 UK dietary cohort consortium (4 cohortes) , [27]	<i>A posteriori</i> Pas de profil méditerranéen isolé	1891 témoins nichés dans cohortes âge moyen : 57 ± 9 610 cas	NA
Fung <i>et al.</i> , 2006 USA, NHS [5]	<i>A priori</i> aMDS	71 058 Mnp+ suivi: 18 ans 3580 cases 2367 : ER+ 575 : ER-	Tumeurs ER+ NS Tumeurs ER- 0,79 (0,60, 1,03) T : 0,03
Trichopoulou <i>et al.</i> , 2010, EPIC Grèce [30]	<i>A priori</i> MDS	14 807 8273 Mnp+ suivi 9.8 ans 240 cas	Ensemble :NS Mnp+ : par 2U Inc : 0,78 (0,62, 0,98)
Wu <i>et al.</i> , 2009, USA Femmes d'origine asiatique (31)	<i>A priori</i> MDS (+glucides dans le groupe d'aliments à modérer)	1148 témoins nichés dans la cohorte 1148 cas 25 à 74 ans	0.65 (0.44, 0.95)
Cade <i>et al.</i> , 2011 UK , Etude WCS [29]	<i>A priori</i> MDS	3373 35à 69 ans suivi 9 ans cas : 828	Femmes Mnp- : 0,65 (0,42-1,02) T : NS
Couto <i>et al.</i> , 2012 Suède, Women's Lifestyle and Health cohort [28]	<i>A priori</i> MDS	44 840 25 à 70 ans suivi 16 ans	NS
Buckland <i>et al.</i> , 2013 Europe EPIC [32]	<i>A priori</i> arMDS	335 062 Age moyen 51± 8 ans suivi 12 ans cas : 9,009 Mnp+ 1,018 ER-PR-	femmes ménopausées, 0,93 (0,87, 0,99); ER-PR-: 0,80 (0,65, 0,99)
Pot <i>et al.</i> , 2014 UK Dietary Cohorts Consortium (4 cohortes) [27]	<i>A priori</i> MDS	1891 témoins nichés dans 4 cohortes age moyen 57 ± 9 ans 610 cas	NS

NS : non significatif ; Original MDS : [3] ; mMDS : rapport AGMI/AGS remplacé par AGMI+AGPI/AGS ; aMDS : seulement céréales complètes ; pommes de terre absentes du groupe légumes ; produits laitiers absents du score, quantités d'alcool diminuées : optimum entre 5 et 15g. ; rMDS : pommes de terre absentes du groupe légumes, jus de fruits absents du groupe fruits ; rapport AGMI/AGS remplacé par huile d'olive ; prise en compte de la densité énergétique des aliments consommés ; Mnp+ : femmes ménopausées >50 ans

association entre cancer de la prostate et l'adhésion à l'alimentation méditerranéenne évaluée par le MDS [38], le mMDS [39, 40] et l'aMDS [41]. Aucune n'a montré d'association.

Autres cancers

Pour les autres cancers, on dispose de peu d'études, notamment prospectives. Pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures, deux études cas-témoins [42, 43] montrent une réduction de risque significative, de même qu'une cohorte américaine [44]. Notons que d'autres index de qualité nutritionnelle, tous riches en fruits et légumes réduisent aussi le risque de cancers des voies aéro-digestives supérieures dans cette cohorte [44]. Une large étude prospective [45] a montré une réduction de risque significative du carcinome squameux de l'œsophage associé à la plus forte adhésion à l'alimentation méditerranéenne évaluée par l'aMDS. Il n'y avait pas d'association avec l'adénocarcinome gastrique dans cette étude, contrairement aux résultats montrant une réduction de risque des cancers gastriques observée dans une étude cas-témoins italienne (0,51 IC : 0,39-0,65 ; T : 0,0001) utilisant le MDS [46] et dans l'étude Européenne EPIC [47] utilisant le rMDS (0,67 IC : 0,47-0,94 ; T : 0,020), celle-ci étant due essentiellement à la localisation au cardia (0,45 IC : 0,21-0,91 ; T : 0,042).

Deux études ont recherché l'effet de l'alimentation méditerranéenne, évaluée par l'aMDS sur le cancer du poumon. Une étude conduite en Italie sur des gros fumeurs montre une réduction de risque mais le faible effectif ne lui permet pas d'atteindre la significativité [48]. La grande étude NIH-AARP a recherché cette association par 4 index d'alimentation méditerranéenne : l'aMDS, l'HEI et aHEI et DASH. Elle montre une réduction de risque significative très proche entre les 4 index, qui varie de 24 à 26% [49].

Enfin, dans la cohorte EPIC [50] avec le rMDS, il a été montré que l'alimentation méditerranéenne était associée avec le cancer de la vessie, mais chez les fumeurs seulement : HR : 0,66 IC : 0,47-0,93 [50].

On note que l'incidence de l'ensemble de ces cancers, qui sont des cancers épithéliaux pour lesquels un facteur de risque souvent évoqué est environnemental (tabac, alcool, bactéries, sol-

vants), tandis qu'un facteur de réduction de risque aussi fréquemment évoqué sont les antioxydants. On conçoit bien ce que l'alimentation méditerranéenne, riche en fruits et légumes, participe à la réduction de risque de ces cancers, mais aussi qu'un effet similaire est retrouvé pour les autres index d'alimentation saine [49], qui recommandent une forte consommation de fruits et légumes (HEI, AHEI et DASH).

Discussion-Conclusion

Qu'une alimentation de type méditerranéen exerce une influence favorable sur la mortalité par cancers, une réduction du risque d'incidence de certains cancers est fortement suggérée par cette revue. Cette proposition est sous-tendue par ce que nous savons des mécanismes de réduction de risque des cancers [51]. L'alimentation méditerranéenne est riche en antioxydants apportés par les fruits et légumes, vitamines B, C et micro-constituants, caroténoïdes et composés phénoliques qui s'opposent au stress oxydatif lié aux risques exogènes (tabac, alcool, pollutions environnementales ou microbiologiques), ou endogènes (maladies métaboliques, inflammation, vieillissement). Ils participent aussi à l'élimination des xénobiotiques [52] en agissant sur les enzymes qui les métabolisent (cytochromes, glutathion transférase et autres transférase). On a également montré expérimentalement que ces composés phénoliques avaient des propriétés anticarcinogéniques en participant à la répression de molécules impliquées dans la prolifération (PKC, c-Jun, c-FOS...), dans l'apoptose (les caspases) et dans l'inflammation (NFκB, COX-2). Certains d'entre eux, les lignanes, interagissent avec le métabolisme des estrogènes. Ceux-ci sont présents dans l'huile d'olive, notamment le pinoresinol [53], avec d'autres composés phénoliques très spécifiques l'oleuropeine, l'hydroxytyrosol, et en particulier l'oléocanthal aux propriétés anti-inflammatoires. Les légumes, mais surtout les légumineuses et les céréales (qui traditionnellement en Méditerranée étaient peu ou pas raffinées) apportent des fibres qui préviennent le cancer colo-rectal, mais aussi réduisent le risque des maladies métaboliques qui s'accompagnent d'insulino-résistance, entraînant la synthèse de

facteurs de prolifération (insuline, IGF-1). Enfin, la faible participation des aliments carnés à l'alimentation méditerranéenne diminue le possible effet délétère des amines hétérocycliques générées par leur cuisson. Toutes ces propriétés, démontrées expérimentalement soutiennent la plausibilité biologique des effets favorables de l'alimentation méditerranéenne observés en épidémiologie.

Mais une analyse plus fine tenant compte de la population étudiée et de l'outil utilisé et s'appuyant sur des hypothèses mécanistiques, permet de mieux comprendre la relation entre alimentation méditerranéenne et cancers.

Tout d'abord, la mortalité n'est modifiée par l'alimentation méditerranéenne que dans deux situations, i) il s'agit d'une population méditerranéenne, qui a encore conservé les traditions alimentaires, et d'après qui a été construit l'outil d'évaluation, le MDS [3] ; ii) dans de très larges cohortes, laissant espérer un échantillon suffisant de personnes gardant les éléments essentiels d'une alimentation saine [14-16, 18]. L'index méditerranéen utilisé a été adapté à la population mettant en évidence à la fois les aliments sains (céréales complètes, importance des fruits et légumes, peu de viande rouge et transformée) et en éliminant les aliments qui dans cette population peuvent être rattachés à une alimentation type fast-food (céréales raffinées, pommes de terre/frites, boissons sucrées, y compris jus de fruits industriels).

Le cancer le plus étudié est le cancer du sein. La réduction de risque est significative quand le profil méditerranéen comporte de l'huile d'olive [25, 30, 32], ce qui suggère l'activité anti-inflammatoire de l'oleocanthal et/ou celle des lignanes sur le métabolisme des estrogènes ; cette réduction de risque est également observée dans l'étude où sont diminués les glucides [31], pour diminuer la charge glycémique. L'élimination de certains aliments emblématiques d'une consommation riche en calories vides semble aussi un aspect important pour le cancer du sein [25, 31, 32]. Ces aspects, présence d'huile d'olive et élimination du profil des aliments riches en sucres ou en glucides amylicés, se retrouvent également dans l'étude sur le cancer colo-rectal [11].

On n'a pas encore observé de cancers de la prostate indépendants du facteur hormonal qui

pourrait éventuellement, comme les cancers du sein ER-, révéler l'effet bénéfique de l'alimentation méditerranéenne.

Les autres cancers, insuffisamment étudiés, notamment par des études prospectives, sont tous des carcinomes épithéliaux, pour lesquels un agent environnemental est en cause : tabac le plus souvent seul (poumon, vessie), ou associé à l'alcool (voies aéro-digestives supérieures, œsophage) ou pour l'estomac *Helicobacter pylori*, et aussi l'oxydation des nitrates alimentaires en nitrites. Pour tous ces cancers les antioxydants sont des facteurs de prévention prépondérants et l'on conçoit que l'abondance et la diversité des produits végétaux (légumes, fruits mais aussi herbes et épices) dans l'alimentation méditerranéenne puissent en être des facteurs importants.

En conclusion, l'alimentation méditerranéenne, avec sa diversité et son abondance de produits végétaux, l'apport de céréales complètes, de produits de la mer, d'huile d'olive, une consommation modérée de viande rouge et transformée, et d'alcool, surtout pour les femmes, est un adjuvant probable de la prévention des cancers, mais il faut préciser que ces avantages peuvent être perdus si ce profil alimentaire est accompagné d'un excès calorique et additionné d'aliments type fast-food. Enfin, cet adjuvant peut devenir inopérant si on ne respecte pas un style de vie qui élimine les facteurs environnementaux comme le tabac, et favorise l'exercice physique en combattant la sédentarité [54].

Conflits d'intérêts

Aucun

Références

1. Globocan, 2012 http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Gerber M., Scali J., Michaud A., Durand MD., Astre CM., Dallongeville J. *et al.* Profiles of a healthy diet and its relationship with biomarkers in a population sample from Mediterranean Southern France. *J Amer Diet Assoc* 2000;100:1164-71.
3. Trichopoulou A., Costacou T., Bamia C.,

- Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348:2599-608.
4. Trichopoulou A., Orfanos P., Norat T., Bueno-de-Mesquita B., Ocké MC., Peeters PH. *et al.* Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005; 330:991-8.
 5. Fung TT., Hu FB., McCullough ML., Newby PK., Willett WC., Holmes MD. Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. *J Nutr* 2006; 136 :466-72.
 6. Buckland G., González CA., Agudo A., Vilardell M., Berenguer A., Amiano P. *et al.* Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2009; 170 :1518-29.
 7. Agnoli C., Krogh V., Grioni S., Sieri S., Palli D., Masala G. *et al.* A priori-defined dietary patterns are associated with reduced risk of stroke in a large Italian cohort. *J Nutr* 2011; 141: 1552-8.
 8. Buckland G., Travier N., Cottet V., González CA., Luján-Barroso L., Agudo A. *et al.* Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer* 2013;132 :2918-27.
 9. Hoffman R., Gerber M. Evaluating and adapting the Mediterranean diet for non-Mediterranean populations: A critical appraisal. *Nutr Rev* 2013; 71 :573-84.
 10. Lagiou P., Trichopoulos D., Sandin S., Lagiou A., Mucci L, Wolk A. *et al.* Mediterranean dietary pattern and mortality among young women: a cohort study in Sweden. *Br J Nutr* 2006; 96:384-92.
 11. Knuops KT., de Groot LC., Kromhout D., Perrin AE., Moreiras-Varela O., Menotti A. *et al.* Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292:1433-9.
 12. Buckland G., Agudo A., Travier N., Huerta JM., Cirera L., Tormo MJ. *et al.* Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Br J Nutr* 2011;106 :1581-91.
 13. Tognon G., Nilsson LM., Lissner L., Johansson I., Hallmans G., Lindahl B. *et al.* The Mediterranean diet score and mortality are inversely associated in adults living in the subarctic region. *J Nutr* 2012;142 :1547-53.
 14. Mitrou PN., Kipnis V., Thiebaut AC., Reedy J., Subar AF., Wirfält E. *et al.* Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2007;167:2461-8.
 15. Reedy J., Krebs-Smith SM., Miller PE. Higher diet quality is associated with decreased risk of all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality among older adults. *J Nutr* 2014;144: 881-9.
 16. George SM., Ballard-Barbash R., Manson JE. Comparing indices of diet quality with chronic disease mortality risk in postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study: evidence to inform national dietary guidance. *Am J Epidemiol* 2014;180 :616-25.
 17. Lopez-Garcia E., Rodriguez-Artalejo F., Li TY., Fung TT., Li S., Willett WC. *et al.* The Mediterranean-style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2014;99: 172-80.
 18. Harmon BE., Boushey CJ., Shvetsov YB., Ettienne R., Reedy J., Wilkens LR. *et al.* Associations of key diet-quality indexes with mortality in the Multiethnic Cohort: the Dietary Patterns Methods Project. *Am J Clin Nutr* 2015;101 :587-97.
 19. Schwingshackl L., Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med* 2015;4 : 1933-47.
 20. Couto E., Boffetta P., Lagiou P., Ferrari P., Buckland G., Overvad K. *et al.* Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer* 2011;104 :1493-9.
 21. Fung TT., Hu FB., Wu K., Chiuve SE., Fuchs CS., Giovannucci E. *et al.* The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2010;92 :1429-35.
 22. Reedy J., Wirfält E., Flood A, Mitrou, PN., Krebs-Smith SM., Kipnis V. *et al.* Comparing 3

- dietary pattern methods--cluster analysis, factor analysis, and index analysis--With colorectal cancer risk: The NIH-AARP Diet and Health Study *Am J Epidemiol* 2010;171 :479-87.
23. Bamia C., Lagiou P., Buckland G., Grioni S., Agnoli C., Taylor AJ. *et al.* Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort. *Eur J Epidemiol* 2013; 28 : 317-28.
 24. Agnoli C., Grioni S., Sieri S. Italian Mediterranean Index and risk colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2013;132:1404-11.
 25. Cottet V., Touvier M., Fournier A., Touillaud MS., Lafay L., Clavel-Chapelon F. *et al.* Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2009 ;170:1257-67.
 26. Baglietto L., Krishnan K., Severi G., Hodge A., Brinkman M., English DR. *et al.* Dietary patterns and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2011;104 :524-31.
 27. Pot GK., Stephen AM., Dahm CC., Key TJ., Cairns BJ., Burley VJ. *et al.* Dietary patterns derived with multiple methods from food diaries and breast cancer risk in the UK Dietary Cohort Consortium. *Eur J Clin Nutr* 2014;68 : 1353-8.
 28. Couto E., Sandin S., Löf M., Ursin G., Adami HO., Weiderpass E. *et al.* Mediterranean dietary pattern and risk of breast cancer. *PLoS One*. 2013;8e55374. journal.pone.0055374. Epub 2013 Feb 4
 29. Cade JE., Taylor EF., Burley VJ., Greenwood DC. Does the Mediterranean dietary pattern or the Healthy Diet Index influence the risk of breast cancer in a large British cohort of women? *Eur J Clin Nutr* 2011;65 : 920-8.
 30. Trichopoulou A., Bamia C., Lagiou P., Trichopoulos D. Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort. *Am J Clin Nutr* 2010;92 : 620-5.
 31. Wu AH., Yu MC., Tseng CC., Stanczyk FZ., Pike MC. Dietary patterns and breast cancer risk in Asian American women. *Am J Clin Nutr* 2009;89 : 1145-54.
 32. Buckland G., Travier N., Cottet V., González CA., Luján-Barroso L., Agudo A. *et al.* Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer* 2013;132 : 2918-27.
 33. Demetriou CA., Hadjisavvas A., Loizidou MA., Loucaides G., Neophytou I., Sieri S. *et al.* The mediterranean dietary pattern and breast cancer risk in Greek-Cypriot women: a case-control study. *BMC Cancer* 2012;12:113-7.
 34. Castelló A., Pollán M., Buijsse B., Ruiz A., Casas AM., Baena-Cañada JM. *et al.* Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer* 2014;111 :1454-62.
 35. Bessaoud F., Daures JP., Gerber M. Dietary factors and breast cancer risk: a case control study among a population in Southern France. *Nutr Cancer* 2008;60:177-87.
 36. Mourouti N., *et al.* Dietary patterns and breast cancer: a case-control study in women. *Eur J Nutr* 2014 ;54(4):609-17.
 37. Toledo E., Salas-Salvadó J., Donat-Vargas C., Buil-Cosiales P., Estruch R., Ros E. *et al.* Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015;175 :1752-60.
 38. Möller E., Galeone C., Andersson TM., Bellocco R., Adami HO., Andrén O. *et al.* Mediterranean Diet Score and prostate cancer risk in a Swedish population-based case-control study. *J Nutr Sci* 2013;2 : 1-13.
 39. Kenfield SA., DuPre N., Richman EL., Stampfer MJ., Chan JM., Giovannucci EL. *et al.* Mediterranean diet and prostate cancer risk and mortality in the Health Professionals Follow-up Study. *Eur Urol* 2014;65 :887-94.
 40. Ax E., Garmo H., Grundmark B., Bill-Axelsson A., Holmberg L., Becker W. *et al.* Dietary patterns and prostate cancer risk: report from the population based ULSAM cohort study of Swedish men. 2014;66 :77-87.
 41. Bosire C., Stampfer MJ., Subar AF., Park Y., Kirkpatrick SI., Chiuve SE. *et al.* Index-based dietary patterns and the risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Am J Epidemiol* 2013;177 :504-13.
 42. Bosetti C., Gallus S., Trichopoulou A., Talamini R., Franceschi S., Negri E. *et al.* Influence of the

- Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1091-4.
43. Filomeno M., Bosetti C., Garavello W., Levi F., Galeone C., Negri E. *et al.* The role of a Mediterranean diet on the risk of oral and pharyngeal cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 981-6.
44. Li WQ, Park Y., Wu JW., Goldstein AM., Taylor PR., Hollenbeck AR. *et al.* Index-based dietary patterns and risk of head and neck cancer in a large prospective study *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 559-66.
45. Li WQ., Park Y., Wu JW., Ren J-S., Goldstein AM., Taylor PR. *et al.* Index-based dietary patterns and risk of esophageal and gastric cancer in a large cohort study *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11: 1130-1136.e2.
46. Praud D., Bertuccio P., Bosetti C., Turati F., Ferraroni M., La Vecchia C. *et al.* Adherence to the Mediterranean diet and gastric cancer risk in Italy. *Int J Cancer* 2014;134:2935-4.
47. Buckland G., Agudo A., Lujan L., Jakszyn P., Bueno-de-Mesquita HB., Palli D. *et al.* Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:381-90.
48. Gnagnarella P., Maisonneuve P., Bellomi M., Rampinelli C., Bertolotti R., Spaggiari L. *et al.* Red meat, Mediterranean diet and lung cancer risk among heavy smokers in the COSMOS screening study. *Ann Oncol* 2013;24: 2606-11.
49. Anic GM., Park Y., Subar AF., Schap TE., Reedy J. Index-based dietary patterns and risk of lung cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:123-9.
50. Buckland G., Ros MM., Roswall N., Bueno-de-Mesquita HB., Travier N., Tjonneland A. *et al.* Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 2014; 134: 2504-11.
51. Hoffman R., Gerber M. *The Mediterranean Diet: Health and Science.* Oxford, UK : Wiley-Blackwell; 2012, p. 1-401
52. Gerber M., Hoffman R. *The Mediterranean diet: health, science and society.* *BJN*; 2015;113 Suppl 2:S4-S10.
53. Hoffman R., Gerber M. Virgin olive oil as a source of phytoestrogens. *Eur J Clin Nutr* 2012 Oct;66(10):1180.
54. Buckland G., Travier N., Huerta JM., Bueno-de-Mesquita HB., Siersema PD., Skeie G. *et al.* Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer.* 2015; 137:598-6.