



anses

Repères alimentaires destinés aux personnes suivant un régime d'exclusion de tout ou partie des aliments d'origine animale – végétariens

Rapport d'expertise collective

Juin 2024

Établissement de repères alimentaires destinés aux personnes suivant un régime d'exclusion de tout ou partie des aliments d'origine animale

Revue systématique de la littérature sur les liens épidémiologiques entre les régimes végétariens et la santé

Saisine « 2019-SA-0118 – Repères alimentaires végétariens »

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé
« Nutrition humaine »**

**Groupe de travail
« Végétarien »**

Juin 2024

Citation suggérée

Anses. (2024). Établissement de repères alimentaires destinés aux personnes suivant un régime d'exclusion de tout ou partie des aliments d'origine animale –Revue systématique des études sur les liens entre les régimes végétariens et la santé. (saisine 2019-SA-0118). Maisons-Alfort : Anses, 169 p.

Mots-clés

Végétarien, végétalien, lacto-ovovégétarien, revue systématique, régime, maladies, statut nutritionnel

Vegetarian, vegan, lacto-ovo-vegetarian, systematic review, diet, diseases, nutritional status

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Présidente

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (INRAE) – UMR Inserm U1153 / INRAE U1125 / Cnam / Université Sorbonne Paris Nord) – Épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, durabilité alimentaire

Membres

M. Benjamin ALLÈS – CRCN (INRAE, CRESS) – Nutrition, épidémiologie, santé publique, régimes végétariens, profils alimentaires

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR, (INRAE, CRESS) – épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes ou allaitantes, santé publique, comportement alimentaire

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (INRAE, Montpellier) – Micronutriments, lipides, stress oxydant, nutrition, physiologie

M. Nathanaël LAPIDUS – MCU-PH (AP-HP, Hôpital Saint-Antoine ; Inserm / Sorbonne Université UMR-S 1136) – Biostatistiques, épidémiologie, recherche clinique, méthodologie, méta-analyses, santé publique

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Nutrition protéique, besoins nutritionnels, statut nutritionnel, approches épidémiologiques, risque cardiometabolique

Mme Johana MONTHUY-BLANC – PU – CR-IUSMM (Centre de recherche de l'institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montréal, QC, Canada) et UQTR (Université du Québec, Trois Rivières, QC, Canada) – Attitudes et comportements alimentaires dysfonctionnels, troubles perceptuels corporels, santé numérique, transdisciplinarité

M. Olivier STEICHEN – PU-PH (AP-HP, Hôpital Tenon ; Inserm / Sorbonne Université UMR-S 1136) – Nutrition et maladies non transmissibles, fonctions biologiques, cardiologie, endocrinologie, revues systématiques et méta-analyses, études cliniques d'intervention

RAPPORTEURS

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Namur) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

Mme Cécile BETRY – MCU-PH (Université Grenoble Alpes, CHU Grenoble Alpes) – Spécialités : nutrition clinique, nutrition artificielle, dénutrition, nutrition et diabète, nutrition et obésité

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Nutrition humaine – 2018-2022

Président

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : nutrition protéique, besoins nutritionnels, statut nutritionnel, approches épidémiologiques, risque cardiométabolique

Membres

M. Frédérick BARREAU – CR (Inserm) – Spécialités : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, microbiote, relation hôte-microbe, fonction de barrière de la muqueuse intestinale

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse, compléments alimentaires

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (INRAE, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes ou allaitantes, santé publique, comportement alimentaire

Mme Amandine DIVARET-CHAUVEAU – PHU (CHRU de Nancy) – Spécialités : allergologie, épidémiologie, diversification alimentaire, allaitement maternel

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (INRAE, Montpellier) – Spécialités : micronutriments, lipides, stress oxydant, nutrition, physiologie

Mme Amandine GAUTIER-STEIN – CR INRAE (Inserm Nutrition Diabète et Cerveau) – Spécialités : métabolisme énergétique, neuroendocrinologie, axe intestin-cerveau

M. Jacques GROBER – MCU (AgroSup Dijon) – Spécialités : nutrition, lipides, métabolisme des lipoprotéines

M. Jean-François HUNEAU – Pr (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (INRAE, UMR Inserm U1153 / INRAE U1125 / Cnam / Sorbonne Paris Nord) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, durabilité alimentaire

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (INRAE Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, micro-constituants végétaux

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (INRAE Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme lipidique et énergétique

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – PU (Université Côte d'Azur, UMR/INSERM 1065) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M. Stéphane WALRAND – PU-PH (Université Clermont Auvergne et CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique, vitamine D, acides aminés

■ CES « Nutrition humaine » – 2022-2026

Présidente

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

Membres

Mme Karine ADEL-PATIENT – DR (Université Paris-Saclay, CEA, INRAE) – Spécialités : allergie alimentaire, immunologie, périnatalité, analyses métabolomiques, gestion du risque allergique

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Namur) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

Mme Annabelle BEDARD – CR (Inserm UMR 1018, CESP) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle, nutrition de l'adulte, de la femme enceinte et de l'enfant, maladies chroniques non transmissibles, environnement, estimation et évaluation des expositions

Mme Cécile BETRY – MCU-PH (Université Grenoble Alpes, CHU Grenoble Alpes) – Spécialités : nutrition clinique, nutrition artificielle, dénutrition, nutrition et diabète, nutrition et obésité

M. Patrick BOREL – DR (Inrae, UMR C2VN) – Spécialités : biodisponibilité, vitamines liposolubles, microconstituants, métabolisme des micronutriments, insectes comestibles, nutriginétique

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (INRAE, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes ou allaitantes, santé publique

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (INRAE, UMR DMEM, Montpellier) – Spécialités : micronutriments, lipides, stress oxydant, nutrition, physiologie

M. Jérôme GAY-QUEHEILLARD – MCU (Université de Picardie Jules Verne, Ineris UMR I-01 INERIS) – Spécialités : gastroentérologie, nutrition, régime obésogène, système immunitaire, pesticides, perturbateurs endocriniens

Mme Aurélie GONCALVES – MCU (Université de Nîmes, UPR APSY-v) – Spécialités : Activité physique à des fins de santé, comportements sédentaires, nutrition, obésité, biodisponibilité

Mme Tao JIANG – MCU (Université de Bourgogne, Inserm U1028 - CNRS UMR5292) – Spécialités : Méthodologies des études de consommation, méthodologies des études cliniques, comportement et consommations alimentaires, biostatistiques

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Université Sorbonne Paris Nord, INRAE, UMR Inserm U1153, INRAE U1125, Cnam) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, durabilité alimentaire

M. Nathanaël LAPIDUS – MCU-PH (AP-HP Saint-Antoine, Inserm-UPMC, UMR-S1136) – Spécialités : épidémiologie, recherche clinique, méthodologie, méta-analyses, santé publique, biostatistiques

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (INRAE Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, microconstituants végétaux

M. Thomas MOUILLOT – MCU-PH (Université de Bourgogne, CHU François Mitterrand) – Spécialités : nutrition, hépatologie, gastro-entérologie, physiologie, comportement alimentaire

M. Ruddy RICHARD – PU-PH (CHU de Clermont-Ferrand) – Spécialités : recherche clinique, médecine du sport, nutrition, maladie chronique, bioénergétique, exercice

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Côte d'Azur, iBV, UMR 7277 CNRS, UMR 1091 Inserm) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M. Olivier STEICHEN – PH (Faculté Sorbonne Université, Hôpital de Tenon) – Spécialités : nutrition et maladies non transmissibles, fonctions biologiques, cardiologie, endocrinologie, revues systématiques et méta-analyses, études cliniques d'intervention

M. Stéphane WALRAND – PU-PH (Université Clermont Auvergne et CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique, vitamine D, acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Sabine HOUDART – Chef de projet évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

Mme Perrine NADAUD – Adjointe au chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

Contribution scientifique

Mme Sabine HOUDART – Chef de projet évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

Mme Perrine NADAUD – Adjointe au chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

Mme Véronique SIROT – Chef de projet méthodologie et études – Anses

Mme Laure DU CHAFFAUT – Chef de projet observatoire des aliments – Anses

Mme Marine OSEREDCZUK – Chef de projet observatoire des aliments – Anses

M. Aymeric DOPTER – Chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

Mme Irène MARGARITIS – Adjointe au directeur « Alimentation, santé animale et végétale » – Anses

Secrétariat administratif

Mme Chakila MOUHAMED – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	9
Glossaire	10
Liste des tableaux	11
Liste des figures	15
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise	17
1.1 Contexte	17
1.2 Objet et modalités de réalisation de l'autosaisine.....	17
1.2.1 Objet de l'autosaisine	17
1.2.2 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	17
1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts	18
2 Méthode de la revue systématique	19
2.1 PECO et définitions	19
2.1.2 Structure du PECO	19
2.1.3 Définitions des indicateurs de santé	20
2.1.4 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	23
2.2 Sélection des articles	24
2.3 Extraction des données issues des articles inclus et analyse du risque de biais	25
2.3.1 Extraction des données	25
2.4 Évaluation du poids des preuves	26
2.5 Diagramme de flux.....	28
3 Résultats de la revue systématique sur les liens entre le régime végétarien et la santé 30	
3.1 Principales cohortes incluant des végétariens : caractéristiques des populations et méthodes de recueil des données	30
3.1.1 Adventist Health Study 1	30
3.1.2 Adventist Health Study 2	31
3.1.3 Oxford Vegetarian Study	31
3.1.4 Epic-Oxford Study	32
3.2 Liens entre les régimes végétariens et la santé	33
3.2.1 Poids et croissance	33
3.2.2 Diabète.....	36
3.2.3 Maladies cardiovasculaires	40
3.2.4 Risque cardiométabolique	42
3.2.5 Cancers.....	48
3.2.6 Santé ostéo-articulaire	81

3.2.7	Maladies ophtalmologiques	84
3.2.8	Maladies gastro-intestinales et hépatobiliaires	87
3.2.9	Maladies de l'appareil urinaire	90
3.2.10	Fertilité, perturbations endocriniennes et issues de grossesse	92
3.2.11	Maladies neurologiques	95
3.2.12	Santé mentale	98
3.2.13	Mortalité	100
3.2.14	Neurodéveloppement	108
3.3	Liens entre les régimes végétariens et le statut nutritionnel	111
3.3.1	Calcium, phosphore et vitamine D	113
3.3.2	Cuivre	116
3.3.3	Fer	118
3.3.4	Iode	125
3.3.5	Protéines	127
3.3.6	Sélénium	129
3.3.7	Vitamine B1 et B2	132
3.3.8	Vitamine B6, B9 et B12	135
3.3.9	Zinc	144
4	Analyse d'incertitudes	148
5	Conclusions du groupe de travail et du CES Nutrition humaine	151
6	Bibliographie	157
	Annexe 1 : Lettre de saisine	168

Sigles et abréviations

AHS	: Adventist Health Study
AMS	: Adventist Mortality Study
CES	: Comité d'experts spécialisé
DASS	: Depression Anxiety Stress Scale, questionnaire stress, dépression, anxiété
Epic	: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FFQ	: Food Frequency Questionnaire, questionnaire de fréquence alimentaire
HDL	: High Density Lipoprotein, lipoprotéine de haute densité
HOMA	: Homeostasis model assessment
IDH	: Indice de développement humain
IMC	: Indice de masse corporelle
IOM	: Institute of Medicine
NESR	: Nutrition Evidence Systematic Review
NLCS-MIC	: Netherlands Cohort Study-Meat Investigation Cohort
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OVS	: Oxford Vegetarian Study
PECO	: Population-Exposition-Comparateur-Outcome (Indicateur de santé)
PNNS	: Programme National Nutrition Santé
POMS	: Profile of Mood States, profil de l'état d'humeur
ROB 2.0	: Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials, outil Cochrane sur l'évaluation du risque de biais pour les études randomisées
RoB-NObs	: Risk of Bias for Nutrition Observational Studies tool, outil sur l'évaluation du risque de biais pour les études observationnelles de nutrition
ROBINS-I	: Risk of Bias in Nonrandomized Studies-of-Interventions, outil sur l'évaluation du risque de biais pour les études d'intervention non randomisées
SMR	: Standardized mortality ratio
UKWCS	: United Kingdom Women's Cohort Study
USDA	: US Department of Agriculture

Glossaire

Toutes les définitions du glossaire sont issues du site Loterre (Linked open terminology resources) (<https://skosmos.loterre.fr/VH8/fr/>)

Cardiopathie ischémique ou cardiopathie coronaire : maladie des artères qui vascularisent le cœur (artères coronaires) ayant pour conséquence une ischémie myocardique, c'est-à-dire un apport en sang insuffisant (ischémie) au muscle cardiaque (myocarde).

Cataracte : opacification partielle ou totale du cristallin, lentille convergente située à l'intérieur de l'œil.

Démence : sérieuse perte ou réduction des capacités cognitives suffisamment importante pour retentir sur la vie d'un individu et entraîner une perte d'autonomie.

Démence vasculaire : trouble qui peut être causé par une occlusion des artères cérébrales, par la perte de tissu cérébral consécutive à de multiples petits accidents vasculaires cérébraux (AVC) parsemés dans le cerveau ou à un accident ischémique constitué, par une angiopathie amyloïde ou encore par la Maladie de Binswanger qui consiste en l'apparition des lésions de la substance blanche sous-corticale induites par une hypertension artérielle.

Diabète de type 2 : maladie métabolique touchant la glycorégulation par un mécanisme non insulino-dépendant.

Dyslipidémie ou dyslipémie : concentration anormalement élevée ou diminuée de lipides (cholestérol, triglycérides, phospholipides ou acides gras libres) dans le sang.

Hypospadias : malformation du fœtus masculin qui se manifeste par l'ouverture de l'urètre dans la face inférieure du pénis au lieu de son extrémité.

Hypothyroïdie : situation pathologique d'imprégnation insuffisante de l'organisme en hormones thyroïdiennes (normalement produites par la glande thyroïde).

Lithiase biliaire ou cholélithiase : maladie caractérisée par la présence de calcul biliaire, corps cristallin formé par accréation ou concrétion de composants normaux ou anormaux de la bile dans la vésicule ou les voies biliaires.

Maladie d'Alzheimer : maladie neurodégénérative (perte progressive de neurones) incurable du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales et notamment de la mémoire.

Maladie diverticulaire colique ou diverticulose colique : présence de petites hernies muqueuses sur la paroi du côlon

Maladies cardioneurovasculaires ou cardiovasculaires : maladies du cœur et des vaisseaux. Le qualificatif "cardioneurovasculaire" souligne la contribution importante des maladies neurovasculaires au fardeau des maladies cardiovasculaires

Résistance à l'insuline ou insulino-résistance : insensibilisation des récepteurs membranaires des cellules à l'insuline.

Syndrome métabolique : maladie caractérisée par la présence d'au moins trois des cinq facteurs suivants : une obésité centrale ou abdominale, une hypertriglycéridémie, une baisse de la concentration sanguine du cholestérol HDL, une hyperglycémie, une pression artérielle élevée.

Trou maculaire : affection qui touche la rétine et qui se caractérise par une déchirure ronde de pleine épaisseur, qui survient au niveau de la fovéa.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Effets de santé attendus et exemples d'indicateurs	20
Tableau 2 : Critère d'inclusion et d'exclusion	23
Tableau 3 : Grille d'évaluation du risque de biais pour le gain de poids chez l'adulte, durant la grossesse ou la croissance de l'enfant	35
Tableau 4 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le gain de poids chez l'adulte, durant la grossesse ou la croissance de l'enfant.....	36
Tableau 5 : Grille d'évaluation du risque de biais pour le risque de diabète.....	39
Tableau 6 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le risque de diabète	39
Tableau 7 : Grille d'évaluation du risque de biais pour le risque de maladie cardiovasculaire	42
Tableau 8 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le risque de cardiopathie ischémique.....	42
Tableau 9 : Grille d'évaluation du risque de biais pour le risque cardiométabolique.....	46
Tableau 10 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le risque cardiométabolique	47
Tableau 11 : grille d'évaluation du risque de biais pour le cancer du sein.....	50
Tableau 12 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le cancer du sein	51
Tableau 13 : grille d'évaluation du risque de biais pour le cancer des ovaires	53
Tableau 14 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le cancer des ovaires	53
Tableau 15 : grille d'évaluation du risque de biais pour le cancer du col de l'utérus.....	55
Tableau 16 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le cancer du col de l'utérus.....	55
Tableau 17 : grille d'évaluation du risque de biais pour le cancer de l'endomètre	57
Tableau 18 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le cancer de l'endomètre	57
Tableau 19 : grille d'évaluation du risque de biais pour les cancers spécifiques du sexe féminin	58
Tableau 20 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers spécifiques du sexe féminin	59
Tableau 21 : Grille d'évaluation du risque de biais pour le cancer de la prostate	61
Tableau 22 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le cancer de la prostate	62
Tableau 23 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les cancers spécifiques du sexe masculin.....	63
Tableau 24 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers spécifiques du sexe masculin.....	63
Tableau 25 : Grille d'évaluation du risque de biais pour le cancer du poumon.....	65

Tableau 26 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le cancer du poumon	66
Tableau 27 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les cancers des voies respiratoires et organes intrathoraciques	67
Tableau 28 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers des voies respiratoires et des organes intrathoraciques	67
Tableau 29 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les cancers colorectal, du côlon ou du rectum	69
Tableau 30 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers colorectal, du côlon ou du rectum	70
Tableau 31 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les cancer du tractus gastro-intestinal	72
Tableau 32 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers du tractus gastro-intestinal	72
Tableau 33 : Grille d'évaluation du risque de biais pour le cancer de l'estomac	74
Tableau 34 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le cancer de l'estomac	74
Tableau 35 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les cancers des voies urinaires	76
Tableau 36 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers des voies urinaires	76
Tableau 37 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les cancers hématologiques	77
Tableau 38 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers hématologiques	78
Tableau 39 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les cancers toutes localisations	79
Tableau 40 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers toutes localisations	80
Tableau 41 : grille d'évaluation du risque de biais pour la santé ostéo-articulaire	83
Tableau 42 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour la santé ostéo-articulaire	83
Tableau 43 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les maladies ophtalmologiques	86
Tableau 44 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les maladies ophtalmologiques	86
Tableau 45 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les maladies gastro-intestinales et hépatobiliaires	89
Tableau 46 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les maladies gastro-intestinales et hépatobiliaires	89
Tableau 47 : grille d'évaluation du risque de biais pour les calculs rénaux	91
Tableau 48 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les calculs rénaux	92
Tableau 49 : grille d'évaluation du risque de biais pour la fertilité, les perturbations endocriniennes et les issues de grossesse	94

Tableau 50 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour la fertilité, les perturbations endocriniennes et les issues de grossesse	95
Tableau 51 : grille d'évaluation du risque de biais pour la démence	97
Tableau 52 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour la démence	98
Tableau 53 : grille d'évaluation du risque de biais pour l'humeur	99
Tableau 54 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour l'humeur	100
Tableau 55 : grille d'évaluation du risque de biais pour la mortalité	105
Tableau 56 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour la mortalité	107
Tableau 57 : grille d'évaluation du risque de biais pour le neurodéveloppement.....	109
Tableau 58 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le neurodéveloppement.....	110
Tableau 60 : marqueurs de répercussion biologique et d'exposition des nutriments analysés	111
Tableau 59 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut et l'équilibre phosphocalcique	115
Tableau 60 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en vitamine D et l'équilibre phosphocalcique	115
Tableau 61 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en cuivre.....	117
Tableau 62 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en cuivre	118
Tableau 63 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en fer	122
Tableau 64 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en fer	124
Tableau 65 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en iode.....	126
Tableau 66 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en iode	127
Tableau 67 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en protéines.....	128
Tableau 68 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en protéines	129
Tableau 69 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en sélénium	131
Tableau 70 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en sélénium.....	132
Tableau 71 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en vitamines B1 et B2.....	134
Tableau 72 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les statuts en vitamines B1 et B2	135
Tableau 73 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en vitamine B6, B9 et B12	140
Tableau 74 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en vitamines B6, B9 et B12	142
Tableau 75 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en zinc.....	146
Tableau 76 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en zinc	147

Tableau 78 : récapitulatif des niveaux de preuve des liens entre les régimes végétariens et la santé152

Liste des figures

Figure 1 : PECO générique illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et un effet de santé	20
Figure 2 : Diagramme de décision pour l'attribution du poids des preuves.	27
Figure 3 : Diagramme de flux de la recherche bibliographique sur les liens entre le régime végétarien et les effets de santé	29
Figure 4 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparés à un régime incluant de la chair animale et le poids ou la croissance. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.	33
Figure 5 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et le diabète. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.	37
Figure 6 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et les maladies cardiovasculaires. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.	40
Figure 7 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et le risque cardiometabolique. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.	43
Figure 8 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et les cancers. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.....	48
Figure 9 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparés à un régime incluant de la chair animale et la santé ostéo-articulaire. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.	81
Figure 10 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparés à un régime incluant de la chair animale et les maladies ophtalmologiques. Les facteurs de confusion clé sont indiqués en gras.	84
Figure 11 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparés à un régime incluant de la chair animale et les maladies gastro-intestinales et hépatobiliaires. Les facteurs de confusion clé sont indiqués en gras.....	87
Figure 12 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et les maladies de l'appareil urinaire. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.	90
Figure 13 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et la fertilité, les perturbations endocriniennes et les issues de grossesse. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.....	92
Figure 14 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et les maladies neurologiques. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.	96
Figure 15 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et la santé mentale. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras	98
Figure 16 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et la mortalité. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras ...	101

Figure 17 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et le neurodéveloppement. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras108

Figure 18 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et le statut nutritionnel. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras112

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte

Le fond scientifique des repères du Programme national nutrition santé (PNNS) a été actualisé par l'Anses en 2016 pour la population générale adulte à partir des nouvelles références nutritionnelles et des données de consommation de la population générale, de composition et de contamination des aliments (Anses 2016).

À l'issue de ce travail, plusieurs populations spécifiques ont été considérées au regard de leurs spécificités physiologiques et développementales : les nourrissons, les enfants et les adolescents, les femmes enceintes ou allaitantes et les personnes âgées (Anses 2019d, 2019a, 2019c, 2019b). D'autres populations nécessitent d'être considérées en raison de leurs évictions alimentaires, notamment les personnes suivant un régime d'exclusion de tout ou partie des aliments d'origine animale. Ce travail s'inscrit dans le contexte sociétal d'une évolution des comportements alimentaires se situant au carrefour de multiples enjeux (relatifs à des questions sociétales, culturelles, agroalimentaires, économiques, sanitaires, environnementales, éthiques, et bien-être animal...) conduisant à la progression de modes de consommation limitant voire excluant les produits animaux.

1.2 Objet et modalités de réalisation de l'autosaisine

1.2.1 Objet de l'autosaisine

Ce travail vise à établir des repères de consommation permettant de couvrir les besoins nutritionnels de ces populations, tout en réduisant l'incidence de pathologies chroniques non transmissibles et l'exposition aux contaminants. Le présent rapport vise donc à analyser les liens entre les régimes végétariens et la santé par le biais d'une revue systématique. Un travail d'optimisation sera réalisé par la suite et fera l'objet d'un avis.

1.2.2 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié à un groupe de travail, rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine », l'instruction de cette saisine.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur la méthode que sur les résultats). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations transmises par les membres du CES. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

Les travaux du GT ont été scindés en deux volets : d'une part, une revue systématique de la littérature relative aux liens entre les régimes végétariens et la santé et, d'autre part, dans la continuité un travail de modélisation des consommations et d'optimisation des régimes sous

un ensemble de contraintes nutritionnelles, épidémiologiques et toxicologiques. Seul le premier volet, incluant la revue systématique et l'analyse du poids des preuves, fait l'objet du présent rapport.

1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2 Méthode de la revue systématique

2.1 PECO et définitions

2.1.1 Définition des expositions

Dans la suite de ce rapport, lorsque le terme « végétarien » est utilisé, il correspond à des régimes n'incluant la consommation d'aucune chair animale (viandes, poissons, mollusques, crustacés, etc.) et recouvre ainsi l'ensemble des catégories suivantes (Dagnelie et Mariotti 2017) :

- Lacto-ovovégétarien : se dit d'un régime excluant les produits animaux à l'exception des œufs et dérivés, du lait et des produits laitiers et du miel ;
- Ovovégétarien : se dit d'un régime excluant les produits animaux à l'exception des œufs et dérivés et du miel ;
- Lactovégétarien : se dit d'un régime excluant les produits animaux à l'exception du lait et des produits laitiers et du miel ;
- Végétalien : se dit d'un régime excluant tous les aliments d'origine animale.

Ainsi, les conclusions concernant le régime végétarien s'appliqueront aux végétariens dans leur ensemble mais ne préjugeront pas de l'existence d'associations dans chacun des groupes considérés séparément.

Un seuil de tolérance de consommation de viande ou de poisson à raison d'une fois par mois ou de 10 g par semaine a été adopté par le GT. Ce seuil, très généralement utilisé dans la littérature, est lié à des artefacts de consommation de viande que l'on peut observer dans les recueils de consommation. En effet, des équivalents végétariens de recettes standards à base de viande (lasagnes, hachis parmentier, etc.) ne sont pas toujours disponibles.

2.1.2 Structure du PECO

La structure du PECO (*Population Exposure Comparator Outcome*¹) (figure 2) formalise les questions investiguées dans le cadre de la revue systématique. Les populations considérées dans cette revue sont celles des adultes, des adolescents, des enfants, des femmes enceintes ou allaitantes, ainsi que des personnes âgées. L'exposition est définie comme un régime d'exclusion de tout ou partie des aliments d'origine animale avec un seuil de tolérance de consommation de chair animale de 10 g par semaine ou d'une fois par mois au maximum. Le comparateur est défini comme un régime incluant de la chair animale ou un autre des régimes végétariens. Sur la figure du PECO figurent également les définitions clés ainsi que les facteurs de confusion. Les facteurs de confusion pour lesquels un ajustement a été jugé nécessaire, et donc considérés comme des facteurs clés, sont mentionnés en caractères gras dans le PECO (voir Figure 2). Pour chaque thème de santé, un PECO spécifique a été établi. Un PECO générique est présenté en figure 2.

¹ Population, Exposition, Comparateur, Indicateur de santé

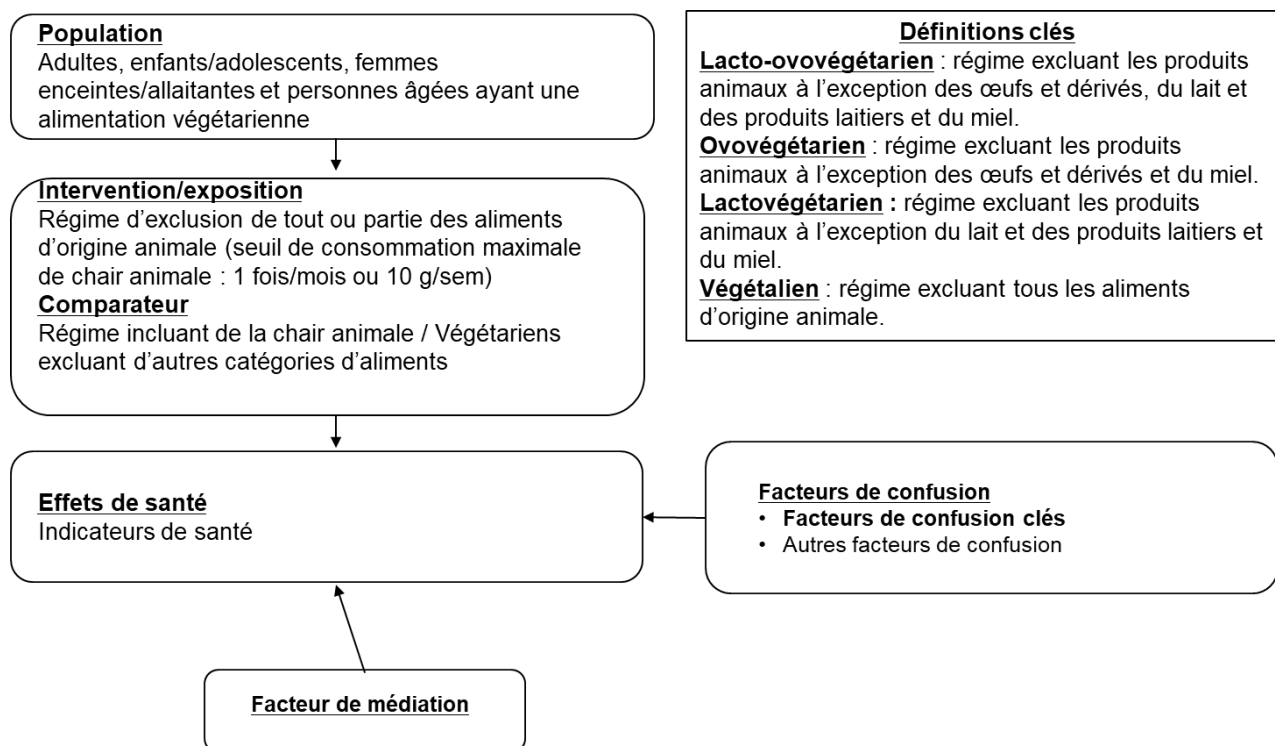


Figure 1 : PECO générique illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et un effet de santé

2.1.3 Définitions des indicateurs de santé

Le terme « indicateur de santé » englobe diverses manifestations relatives à la santé et comprend à la fois des maladies, des marqueurs de risque de maladie ou des marqueurs de modification physiologique.

Le GT a regroupé ces « indicateurs de santé » en « effets de santé » afin de faciliter l'élaboration de conclusions.

Le tableau 1 présente la liste des indicateurs de santé potentiels et ceux pour lesquels des articles ont été identifiés dans la littérature. L'absence d'étude pour certains indicateurs nous a amenés à renommer l'indicateur de santé sur la base des études disponibles.

Tableau 1 : Effets de santé attendus et exemples d'indicateurs

Effets de santé	Indicateurs de santé*	Nombre d'articles identifiés dans la littérature	Chapitre du rapport
Allergies	Tous types d'allergie	0	
Cancers	Toute localisation de cancer	14	Cancers
Cognition	Performance et développement cognitif Démence Troubles cognitifs légers	0	
Diabète de type 2	Diabète de type 2	4	Diabète de type 2

Effets de santé	Indicateurs de santé*	Nombre d'articles identifiés dans la littérature	Chapitre du rapport
Fertilité, perturbations endocriniennes et issues de grossesse	Dysfonction érectile Concentration et mobilité des spermatozoïdes Âge des menstruations Régularité des menstruations Troubles de l'ovulation Délai de conception Issue des grossesses (avortements spontanés, fausses couches, eutocie) Hypospadias Âge de la ménopause Hypothyroïdie	3	Fertilité, perturbations endocriniennes et issues de grossesse
Poids/croissance	Surpoids/obésité Variation des mesures anthropométriques Croissance de l'enfant	4	Poids et croissance
Maladies auto-immunes	Diabète de type 1 Maladies rhumatismales (lupus, polyarthrite rhumatoïde) Thyroïdites	0	
Maladies cardionerveuses	Incidence de maladies cardionerveuses	2	Maladies cardiovasculaire
Maladies de l'appareil urinaire	Troubles de l'appareil urinaire (hypertrophie prostatique) Lithiase rénale et complications Altération de la fonction rénale/filtration glomérulaire	1	Maladies de l'appareil urinaire
Maladies de la peau	Acné Psoriasis Rosacée	0	
Maladies gastro-intestinales et hépatobiliaires	Stéatose hépatiques non alcoolique Lithiase vésiculaire et complications Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Maladie cœliaque Troubles fonctionnels intestinaux (douleurs, constipation) Reflux gastro-œsophagien Sigmoïdite diverticulaire	3	Maladies gastro-intestinales et hépatobiliaires

Effets de santé	Indicateurs de santé*	Nombre d'articles identifiés dans la littérature	Chapitre du rapport
Maladies neurologiques	Maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, démence) Sclérose en plaques	1	Maladies neurologiques
Mortalité	Toutes causes de mortalité	17	Mortalité
Neurodéveloppement	Développement cognitif Développement moteur du nourrisson (acquisition de la position assise et de la marche) Comportement de l'enfant	1	
Performances physiques et sportives	Performances physiques et sportives	0	
Risque cardiométabolique	Syndrome métabolique Modification de la pression artérielle et hypertension artérielle Résistance à l'insuline (dont intolérance au glucose) Dyslipidémie Athérosclérose Dysfonction endothéliale Inflammation à bas-bruit	6	Risque cardiométabolique
Risque infectieux	Infections bactériennes, virales, parasitaires ou mycotique	0	
Santé buccale	Caries, érosion Parodontopathie	0	
Santé mentale	Troubles des conduites alimentaires et de l'ingestion d'aliments Troubles dépressifs Troubles du spectre de l'autisme	1	Santé mentale
Santé oculaire	Cataracte Dégénérescence maculaire liée à l'âge	2	Maladies ophtalmologiques
Santé ostéo-articulaire	Densité minérale osseuse évaluée par imagerie Ostéoporose Rachitisme Fracture Arthrose Goutte	3	Santé ostéo-articulaire
Statut nutritionnel	Marqueurs de répercussion biologique	71	Statut nutritionnel

*Pour toutes les pathologies, le GT s'est fondé et a donc pris en compte des données d'incidence

2.1.4 Critères d'inclusion et d'exclusion

Le GT a défini des critères d'inclusion et d'exclusion permettant de limiter l'analyse de la littérature scientifique aux articles les plus adéquats pour répondre aux questions posées. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Critère d'inclusion et d'exclusion

Catégories	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Type d'études	Études contrôlées randomisées Études contrôlées non-randomisées Études de cohorte prospectives Études cas-témoins	Études transversales ¹ Études avant/après Études non-contrôlées Revue narratives Études de cohorte rétrospectives ^{1,2} Revue systématiques (qui ont néanmoins été utilisées pour la recherche manuelle) Méta-analyses (qui ont néanmoins été utilisées pour la recherche manuelle)
Type de publication	Publication dans un journal à comité de lecture	Littérature grise (incluant les rapports institutionnels) Données non-publiées Rapports Résumés Actes de conférence
Langue	Publication en anglais ou français ³	Publication dans une autre langue
Date	Aucun critère	Aucun critère
Exposition : régimes	Régimes définis comme végétariens (voir 2.4.1)	Régimes spécifiques (amaigrissants, hyposodés, hyper/hypoprotéiques)
Lieux	Pays listés dans la catégorie de développement humain très élevé (Undp 2018)	Autres pays
Sujets	Études chez l'Homme	Études chez l'animal, <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> , <i>ex vivo</i>
Âge des sujets	Adultes Nourrissons, enfants et adolescents	Aucun critère
Effectif du groupe étudié	> 30 sujets ⁴ pour les études d'observation ou dont la puissance statistique a été mesurée pour l'effet évalué	< 30 sujets pour les études d'observation
État de santé des sujets	Population générale Groupes de sujets à risque (ex. surpoids, antécédents familiaux, etc.)	Groupe de sujets exclusivement malades

¹ Les études transversales et études de cohorte rétrospectives étaient incluses pour le seul effet de santé « statut ».

² Les études de cohorte rétrospectives étaient incluses pour le seul effet de santé « santé mentale ».

³ Ce choix peut être justifié par les travaux de Morrison *et al.* en 2012 (Morrison *et al.* 2012) ou de Pieper *et al.* en 2021 (Pieper et Puljak 2021).

⁴ Le choix de la taille de l'effectif du groupe étudié est justifié par les travaux de Wang *et al.* (H.-J. Chang, Huang et Wu 2006).

Pour l'effet de santé « santé mentale », les associations avec la pratique d'un régime d'exclusion peuvent être bidirectionnelles. Pour ne pas omettre l'existence de ces deux sens entre exposition et indicateur de santé, le GT a décidé d'élargir l'inclusion aux études rétrospectives, même si le niveau de preuve des résultats issus de ces études est plus faible que celui issu des études prospectives.

Pour l'effet de santé « statut nutritionnel », le GT a choisi d'inclure également les études de cohorte rétrospectives, ainsi que les études transversales car ces méthodes permettent de révéler des modifications des marqueurs de répercussion biologique².

2.2 Sélection des articles

Après formulation des questions de recherche au format PECO, la requête lexicale développée pour la recherche bibliographique telle que validée par le CES Nutrition humaine est la suivante :

vegetarian diet OR lacto-ovo-vegetarian OR vegan diet OR vegan diets OR Vegans OR Diet, Vegan OR Vegetarians OR Diet, Vegetarian OR Vegetarian diet OR vegetarian diets OR vegetarian OR vegetarianism OR veganism OR plant-based

Cette équation de recherche inclut uniquement des mots-clés correspondant à l'exposition et n'inclut aucun mot-clé correspondant à la population et aux indicateurs de santé. Ainsi, une recherche unique a permis de couvrir l'ensemble de la littérature existante sur les liens entre les régimes végétariens et la santé.

Dans un premier temps, la recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases Medline et Scopus. La suppression des articles en doublons a été réalisée à l'aide de l'outil DistillerSR. La recherche n'a pas imposé de critères relatifs à la date de publication des articles, permettant ainsi de collecter tous les articles publiés jusqu'à la date de début des travaux de la recherche bibliographique, soit le 29 mai 2019.

Dans un deuxième temps, le GT a défini des critères d'inclusion et d'exclusion (tableau 2) pour la sélection des articles. Ces critères, déterminés à partir des paramètres du PECO, ont permis à la coordination scientifique de trier les articles sur la base de leur titre et de leur résumé (niveau 1 du criblage) puis de déterminer leur éligibilité grâce à la lecture du texte intégral (niveau 2 du criblage). Ces deux niveaux de criblage ont été réalisés indépendamment par les deux coordinatrices du GT à l'aide de l'outil DistillerSR. Chaque fois que nécessaire, les discordances de sélection ont été résolues par le GT.

Enfin, dans un troisième et dernier temps, une étape supplémentaire de recherche manuelle, a été réalisée par la coordination scientifique de l'Anses. Celle-ci a consisté à vérifier que tous les articles pertinents cités dans les revues systématiques et les méta-analyses sur cette thématique avaient bien été identifiés lors de la phase de recherche bibliographique systématique et, si tel n'était pas le cas, à les ajouter. Ces revues systématiques et méta-analyses ont été identifiées lors du niveau 1 du criblage.

Un diagramme de flux, présenté à la figure 3 résume, pour chacune de ces étapes, les articles inclus et exclus.

² Un marqueur de répercussion biologique est un indicateur fonctionnel, par opposition à un marqueur d'exposition.

2.3 Extraction des données issues des articles inclus et analyse du risque de biais

2.3.1 Extraction des données

À l'issue de cette sélection, un premier coordinateur scientifique a extrait les données des articles inclus. Les fichiers d'extraction (accessible sur le site) colligent pour chaque article :

- les caractéristiques de l'étude (auteurs, date de publication, journal, type d'étude, lieu et période de recrutement) ;
- les caractéristiques de l'échantillon de population étudiée (taille, âge moyen, etc.) ;
- la définition et la mesure des régimes ;
- la définition et la mesure de l'indicateur de santé ;
- les analyses statistiques ;
- les résultats ;
- l'analyse des risques de biais ;
- les sources de financement.

Chaque extraction a ensuite été vérifiée par le second coordinateur scientifique.

2.3.1.1 Analyse du risque de biais

L'analyse du risque de biais a été conduite pour chaque article à l'aide des outils suivants :

- *Risk of Bias for Nutrition Observational Studies tool (RoB-NObs)* élaboré par le *Nutrition Evidence Systematic Review (NESR)* de l'*US Department of Agriculture (USDA)* **pour les études d'observation** (DGAC 2020);
- *Risk of Bias in Nonrandomized Studies - of -Interventions (ROBINS-I)* **pour les études d'intervention** (J.A. Sterne *et al.* 2016);
- *ROB 2.0 (Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials)* **pour les études randomisées contrôlées** (J.A.C. Sterne *et al.* 2019).

Cette analyse permet d'évaluer dans quelle mesure les résultats rapportés dans l'article pourraient avoir été influencés par des erreurs systématiques. Le contrôle des biais s'effectue au niveau de :

- la **méthode de randomisation** ou à la prise en compte de **facteurs de confusion clés**³ ;
- la **sélection des participants** : les participants potentiellement éligibles ont été inclus et, pour chaque participant, le début du suivi coïncide avec le début de l'exposition ;
- la **classification des expositions** :
 - le régime et les méthodes utilisées pour évaluer le régime étaient bien définis et représentaient le régime d'intérêt,
 - les méthodes étaient valides, fiables, les mêmes entre les groupes et entraînant un risque minimal de mauvaise classification (avec une erreur aléatoire ou systématique) du régime,

³ Dans de nombreux cas, l'impact de l'absence d'ajustement sur les antécédents familiaux est difficile à estimer. Les relations entre les antécédents familiaux et les effets sanitaires sont dans la plupart des cas documentés. Le lien entre les antécédents familiaux et l'adoption d'un régime végétarien ne pouvant être exclu, les antécédents familiaux ont donc été considérés comme un facteur de confusion clé dans de nombreux effets sanitaires.

- et la nature du régime n'était pas influencée par l'indicateur de santé (sa présence, sa connaissance ou le fait d'être à risque);
- les **écarts aux expositions attendues** : il n'y avait pas de changement dans le statut du régime qui aurait pu avoir un impact sur l'indicateur de santé ;
- les **données manquantes** : les données étaient raisonnablement complètes ou les proportions et les raisons expliquant les participants manquants étaient similaires entre les régimes ou l'analyse a pris en compte les données manquantes et a probablement éliminé le risque de biais ;
- les **mesures de l'indicateur de santé** : les méthodes d'évaluation des indicateurs de santé étaient comparables entre les régimes et il était peu probable que la mesure des résultats soit influencée par la connaissance du régime ;
- la **sélection des résultats rapportés** : les résultats rapportés correspondent à tous les résultats analysés et tous les sous-groupes prévus.

Pour chaque type de biais, le risque a été qualifié selon quatre niveaux : « faible », « modéré », « élevé » ou « très élevé », correspondant aux termes d'origine employés dans les outils, qui sont « *low* », « *moderate* », « *serious* » ou « *critical* » (DGAC 2020). Par exemple, un risque de biais lié aux facteurs de confusion qualifié de « faible » signifie que dans l'étude il n'y a pas de facteur de confusion résiduel identifié.

Lorsque l'information n'était pas disponible, le fichier d'extraction indiquait « pas d'information ». Pour chaque thème de santé, un fichier d'extraction accompagné des articles était adressé au GT pour permettre la rédaction d'un texte de synthèse et l'évaluation du poids des preuves.

2.4 Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a été conduite en suivant les domaines⁴ d'évaluation considérés par l'outil du NESR et une échelle d'expression du niveau de confiance, identique pour tous les effets de santé, dont les grades possibles sont « élevé », « modéré », « faible » et « non estimable » qui correspondent aux niveaux de l'outil original, dont les termes sont « strong », « moderate », « limited » et « not assignable ».

Les domaines évalués pour chaque thème de santé étaient :

- **Contrôle des risques de biais** : en suivant les démarches citées précédemment, le GT a évalué de quelle façon les erreurs systématiques résultant de la conception et de la conduite des études (par ex. biais liés aux facteurs de confusion, à la sélection des participants, à la classification des expositions, aux données manquantes) ont pu altérer les résultats rapportés par l'ensemble des études ;
- **Concordance des résultats** : le GT a évalué le degré de similitude entre les résultats des différentes études pour ce qui concerne leurs directions et leurs amplitudes. Le GT a examiné si les résultats discordants pouvaient s'expliquer par des différences de méthode ;
- **Caractère direct** : le GT a évalué si les études permettaient de répondre directement à la question posée ou si elles n'y répondaient qu'indirectement ;

⁴ Le terme de domaine est utilisé pour définir un périmètre d'évaluation du poids des preuves

- **Précision** : le GT a évalué le niveau de précision des résultats obtenus à partir, notamment, du nombre de cas et de la taille des intervalles de confiance des estimations ;
- **Caractère généralisable** : le GT a estimé si les participants de l'étude, les expositions et comparateurs ainsi que les résultats examinés dans l'ensemble étaient généralisables à la population française actuelle, avec ses habitudes de consommation alimentaires.

Le grade final de la conclusion était ensuite attribué par le GT en prenant en compte l'évaluation des différents domaines et suivant un diagramme de décision (figure 1). Une conclusion unique était proposée pour un effet de santé donné lorsqu'elle concordait pour tous les indicateurs de cet effet, dans le cas contraire, une conclusion par indicateur a été réalisée.

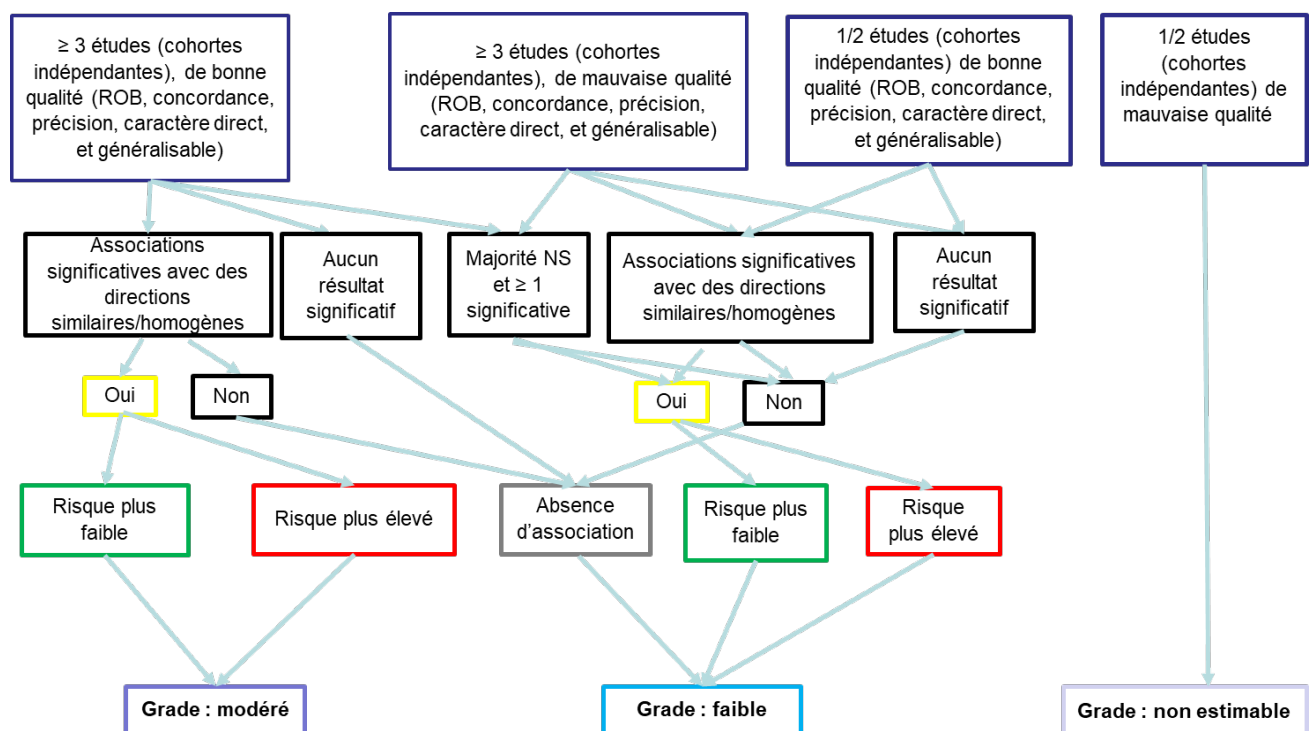


Figure 2 : Diagramme de décision pour l'attribution du poids des preuves.

Exemples : dans le cas où l'on dispose de plus de sept études de cohorte indépendantes dont trois de mauvaise qualité et quatre études de cohortes indépendantes, de bonne qualité avec des associations significatives et des directions similaires/homogènes, alors le poids des preuves est modéré. Dans le cas, où l'on dispose de sept études dont seulement une ou deux sont de bonne qualité alors le poids des preuves est faible.

Un grade « élevé » signifie que le niveau de confiance dans la conclusion est élevé, de sorte qu'il est jugé très improbable que de nouvelles études puissent modifier la conclusion. Ce grade correspondrait à un corpus de preuves d'une qualité très élevée, telle qu'évaluée dans les différents domaines (faible risque de biais, concordance des résultats, caractère direct, précision, caractère généralisable). Ce grade n'est pas représenté sur la figure 1 car les types d'étude incluses (principalement des études de cohortes prospectives) ne permettaient pas d'atteindre un grade aussi élevé.

Un grade « modéré » signifie que la conclusion est fondée sur un corpus de preuves de qualité modérée et qu'il est possible que de nouvelles études puissent entraîner une modification de la conclusion du GT.

Un grade « faible » signifie que la conclusion est fondée sur un corpus de preuves incluant peu d'études ou de qualité faible à la suite de l'évaluation des domaines cités précédemment, signifiant qu'il est probable que de nouvelles études puissent entraîner une modification de la conclusion.

Un grade « non estimable » signifie qu'une conclusion ne pouvait pas être établie soit en raison d'un manque d'études de qualité suffisante, soit en raison de l'absence d'études.

2.5 Diagramme de flux

Après suppression des doublons provenant des deux bases de données interrogées, 10 900 articles ont été triés sur la base de leur titre et résumé. Puis l'éligibilité de 545 articles a été estimée sur la base du texte intégral permettant l'inclusion de 131 articles.

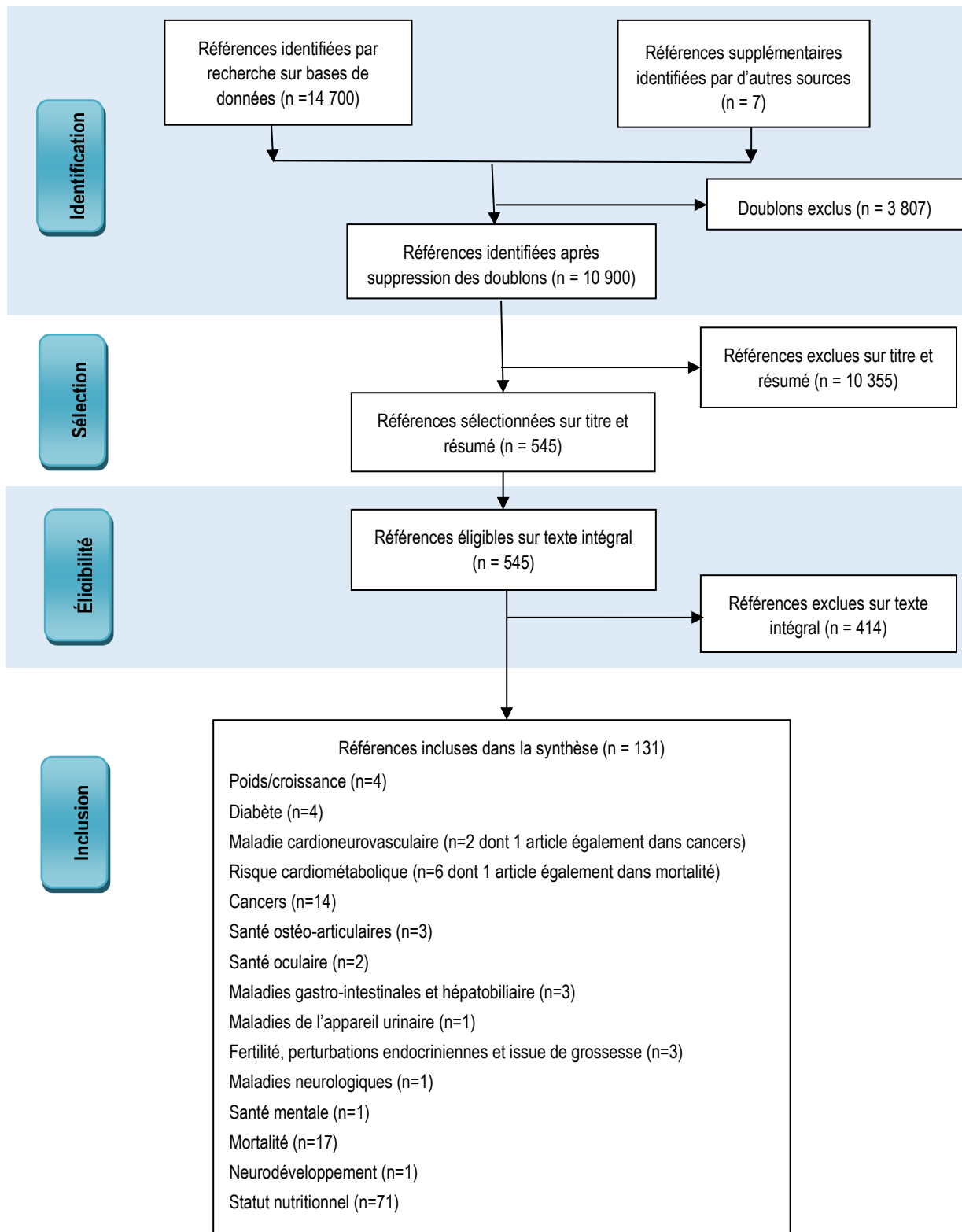


Figure 3 : Diagramme de flux de la recherche bibliographique sur les liens entre le régime végétarien et les effets de santé

3 Résultats de la revue systématique sur les liens entre le régime végétarien et la santé

3.1 Principales cohortes incluant des végétariens : caractéristiques des populations et méthodes de recueil des données

Cette partie du rapport présente les cohortes qui ont fait l'objet de publication de plusieurs articles et qui sont retrouvés donc dans la majorité des effets de santé analysés dans cette revue systématique. La méthode de recrutement, les principales caractéristiques des populations incluses ainsi que les données recueillies sont décrites ici pour quatre cohortes : Adventist Health Study 1, Adventist Health Study 2, Oxford Vegetarian Study et Epic-Oxford Study.

3.1.1 Adventist Health Study 1 ⁵

■ Recrutement et caractéristiques de la population étudiée

L'étude *Adventist Health Study 1* (AHS-1) est une étude de cohorte prospective réalisée aux États-Unis entre 1974 et 1988 chez des adultes de plus de 25 ans recrutés dans la communauté des adventistes du septième jour, dans l'État de Californie. Cette communauté comporte plus de 20 millions⁶ de membres à travers le monde et préconise diverses règles de vie. Les adventistes sont notamment encouragés à ne consommer ni alcool ni tabac et à suivre un régime lacto-ovovégétarien. Beaucoup évitent également la consommation de boissons contenant de la caféine. Cependant, ces recommandations sont plus ou moins suivies selon les individus. La population des adventistes est non fumeuse dans sa quasi-totalité et les rares consommateurs d'alcool ont une consommation quantitativement faible (Butler *et al.* 2008).

En 1974, un questionnaire de recensement a été adressé à tous les foyers adventistes de Californie. Deux ans plus tard, un questionnaire relatif aux habitudes de vie a été adressé aux individus ayant répondu au premier questionnaire.

La population d'origine ethnique « blanche non hispanique »⁷ ayant fourni le taux de réponse le plus élevé a été suivie lors des six années suivantes le second questionnaire afin de renseigner l'évolution de l'état de santé, en particulier la survenue de cancers et de maladies cardiovasculaires. Il s'agissait en majorité de femmes (60 %), dont l'âge moyen à l'inclusion était de 54 ans (Butler *et al.* 2008). Les adventistes d'autres origines ethniques, ou n'ayant pas répondu au second questionnaire, ont néanmoins été intégrés au suivi de la mortalité. Au total, des données sur plus de 36 000 individus ont été collectées.

■ Données collectées et suivi de la population

Un questionnaire annuel a été envoyé à chacun des participants afin de collecter des informations sur les potentielles hospitalisations au cours des 12 derniers mois. Ces informations ont été vérifiées auprès des hôpitaux cités par les participants. Des données

⁵ <https://adventisthealthstudy.org/studies/AHS-1>

⁶ <https://www.adventist.org/statistics/seventh-day-adventist-world-church-statistics-2020/>

⁷ Les adjectifs qualifiant l'ethnie sont directement traduits des termes employés par les auteurs (ici « *Non-hispanic white* »). Cette remarque est valable pour tous les qualificatifs ethniques rapportés dans ce rapport entre guillemets.

relatives à des examens complémentaires ont été collectées (électrocardiogrammes, données biologiques, anatomopathologiques, etc.).

Au total, 98,8 % de la population initialement recrutée a été suivie pendant les 12 ans de suivi de l'étude (Beeson *et al.* 1989).

3.1.2 Adventist Health Study 2⁸

■ Recrutement et caractéristiques de la population étudiée

L'étude *Adventist Health Study 2* (AHS-2) est une étude de cohorte prospective qui a débuté en 2002. Cette étude a été conduite exclusivement auprès d'adventistes du septième jour, recrutés aux États-Unis et au Canada. Entre 2002 et 2007, environ 96 000 participants de plus de 30 ans ont été recrutés. Il s'agissait en majorité de femmes (65 %), d'âge moyen à l'inclusion de 60 ans et d'origine ethnique majoritairement « blanche non hispanique » (65 %) (Butler *et al.* 2008).

■ Données collectées et suivi de la population

À l'inclusion, chaque participant a complété un questionnaire relatif aux habitudes de vie. Ce questionnaire auto-administré portait sur les antécédents familiaux, pratiques alimentaires, l'activité physique, l'utilisation de compléments alimentaires et la consommation d'aliments « végétariens ».

Puis, tous les deux ans, un autre questionnaire, relatif à divers événements de santé ayant eu lieu durant les deux années précédentes, a été adressé aux participants.

Cette étude est toujours en cours, les durées de suivi des analyses considérées variaient donc d'un article à un autre.

3.1.3 Oxford Vegetarian Study⁹

■ Recrutement et caractéristiques de la population étudiée

L'*Oxford Vegetarian Study* (OVS) est une étude de cohorte prospective qui a débuté en 1980. Entre 1980 et 1984, 11 040 individus de plus de 16 ans résidant au Royaume-Uni ont été recrutés. Les participants végétariens (environ 6 000) étaient recrutés au sein de l'association des végétariens britanniques, par des publicités dans les médias nationaux et locaux. Les participants non végétariens (environ 5 000) étaient recrutés par l'intermédiaire des participants végétariens qui devaient enrôler une personne de leur entourage, consommant de la chair animale et ayant un mode de vie et un statut sociodémographique similaire.

■ Données collectées et suivi de la population

À l'inclusion, les participants complétaient un questionnaire de fréquence alimentaire (FFQ) ainsi qu'un questionnaire au sujet de leur mode de vie (consommation d'alcool, tabagisme et activité physique), leurs caractéristiques sociodémographiques et anthropométriques, et leur historique médical (incluant les antécédents médicaux de maladies « graves » et, pour les femmes, des questions relatives à leur vie reproductive (P.N. Appleby *et al.* 1999).

Chaque participant était identifié dans le registre national *UK National Health Service* pour le suivi des enregistrements de décès et de cancers.

⁸ <https://adventisthealthstudy.org/studies/AHS-2>

⁹ <http://www.epic-oxford.org/oxford-vegetarian-study/>

En 1994, un courrier a été envoyé à tous les participants survivants de l'OVS les invitant à rejoindre la cohorte *European Prospective Investigation into Cancer (Epic)-Oxford*.

3.1.4 Epic-Oxford Study¹⁰

■ Recrutement et caractéristiques de la population étudiée

La composante britannique de l'étude européenne Epic est une étude de cohorte prospective qui a débuté en 1993. Les participants ont été recrutés au Royaume-Uni, entre 1993 et 1999, selon deux méthodes : en médecine générale (par un médecin généraliste ou un infirmier) et par courrier postal. Le recrutement par courrier postal visait à enrôler le plus grand nombre de participants végétariens possible. Les courriers ciblaient ainsi les adhérents des sociétés végétariennes et végétaliennes britanniques, les participants de l'OVS, et étaient également distribués dans les magasins diététiques et diffusés dans les journaux diététiques. Le recrutement en médecine générale était opéré par les infirmiers de l'étude Epic au sein des cabinets médicaux dans le Grand Manchester, l'Oxfordshire et le Buckinghamshire. Par ce canal de recrutement, les hommes et les femmes âgés de plus de 35 ans étaient invités à participer à l'étude. Les participants étaient en majorité originaires d'Angleterre (85 %) puis d'Écosse (10 %), du Pays de Galles (4 %) et du nord de l'Irlande (1 %) (Davey *et al.* 2003).

Au total, la cohorte comportait 65 429 participants âgés de 20 à 97 ans à l'inclusion, dont 14 606 hommes (22 %) et 50 823 femmes (78 %). L'âge médian était de 46 ans chez les hommes, 43 ans chez les femmes avec des variations en fonction des régimes alimentaires, l'âge médian le plus élevé étant retrouvé chez les hommes non végétariens (51 ans) et le plus bas chez les femmes végétaliennes (32 ans). Au total, 28 % des hommes et 29 % des femmes étaient lacto-ovovégétariens, 6 % des hommes et 3 % des femmes étaient végétaliens (Davey *et al.* 2003).

La durée médiane de suivi du régime était également évaluée par le questionnaire à l'inclusion chez les non consommateurs de viande. Cette durée était chez les lacto-ovovégétariens de 10 ans chez les hommes et 8 ans chez les femmes, et chez les végétaliens de 5 ans chez les hommes et 4 ans chez les femmes. Chez les hommes, 76 % des lacto-ovovégétariens et 55 % des végétaliens ont rapporté avoir suivi leur type de régime depuis plus de 5 ans. Chez les femmes, 75 % des lacto-ovovégétariens et 43 % des végétaliens ont rapporté avoir suivi leur régime depuis plus de 5 ans (Davey *et al.* 2003).

■ Données collectées et suivi de la population

À l'inclusion, les participants remplissaient un FFQ, un questionnaire au sujet de leur mode de vie, et répondaient à des questions spécifiques relatives aux consommations de produits d'origine animale.

Environ 5 ans après le questionnaire d'inclusion, un premier questionnaire de suivi a été distribué aux participants, retourné par environ 70 % d'entre eux. Un second questionnaire de suivi a été envoyé en 2007, environ 10 ans après l'inclusion, avec 61 % de retours et un troisième en 2010, environ 15 ans après l'inclusion, avec 65 % de retours.

¹⁰ <http://www.epic-oxford.org/>

3.2 Liens entre les régimes végétariens et la santé

3.2.1 Poids et croissance

La revue systématique a retenu quatre articles scientifiques publiés entre 2006 et 2015 portant sur la relation entre un régime végétarien et la modification des paramètres anthropométriques chez l'adulte, le gain de poids pendant la grossesse ou la croissance (périmètre crânien) chez l'enfant. Tous les articles inclus reposent sur des études prospectives (cf. tableaux d'extraction en annexe).

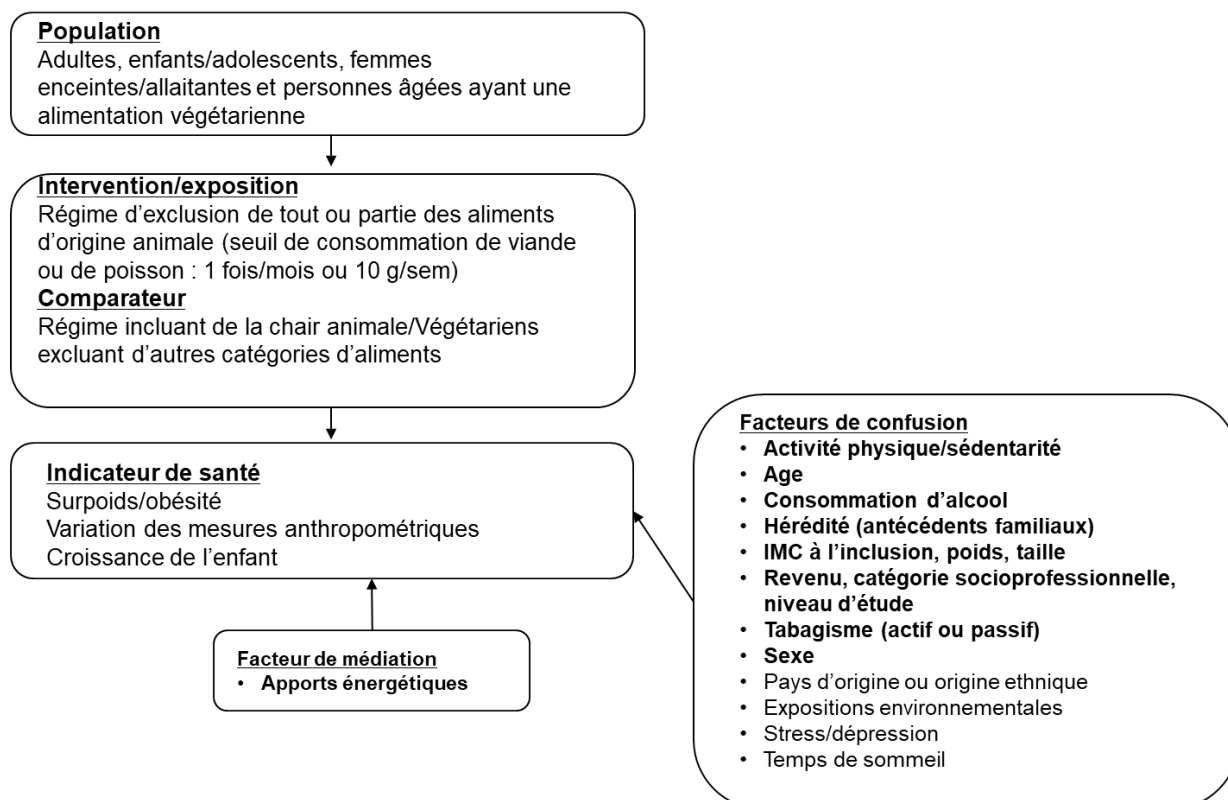


Figure 4 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparés à un régime incluant de la chair animale et le poids ou la croissance. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites aux États-Unis (un article), au Royaume-Uni (un article), au Danemark (un article) et à Taïwan (un article). Les données américaines proviennent de la cohorte *Project Viva* constituée de femmes enceintes suivies durant leur grossesse (Stuebe, Oken et Gillman 2009). L'article britannique analyse des données de la cohorte Epic-Oxford dont le suivi médian était de 5,3 ans (Rosell *et al.* 2006). Les données danoises proviennent de la *Danish National Birth Cohort* (DNCB) avec un suivi depuis la naissance jusqu'aux 7 ans de l'enfant (Larsen *et al.* 2014). Les données de l'étude taïwanaise sont issues de la banque de données *Major Longitudinal Health-check-up-based Population* et le suivi moyen était de 2 ans (Y.F. Chiu *et al.* 2015).

Le nombre de participants variait de 1 388 dans la cohorte *Project Viva* (Stuebe, Oken et Gillman 2009) à 77 968 dans la cohorte DNBCB (Larsen *et al.* 2014).

L'âge moyen à l'inclusion variait de 43 ans chez les femmes de la cohorte Epic-Oxford (Rosell *et al.* 2006) à 49 ans dans la cohorte taïwanaise (Y.F. Chiu *et al.* 2015). L'âge moyen n'était pas rapporté dans l'article portant sur la cohorte *Project Viva* ni dans l'article portant sur la cohorte DNCB (Larsen *et al.* 2014; Stuebe, Oken et Gillman 2009).

L'origine ethnique des participants n'était rapportée que dans l'étude américaine qui incluait majoritairement des participants « blancs » (Stuebe, Oken et Gillman 2009). Dans l'étude taïwanaise, les origines ethniques n'étaient pas rapportées. Cependant, cette cohorte incluait très probablement une majorité de participants d'origine asiatique (Y.F. Chiu *et al.* 2015).

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

L'exposition au régime a été évaluée à l'aide d'un questionnaire ou d'un entretien portant sur le régime (Y.F. Chiu *et al.* 2015; Larsen *et al.* 2014; Rosell *et al.* 2006; Stuebe, Oken et Gillman 2009).

Dans l'étude Epic-Oxford, les différents types de régime étaient identifiés par quatre questions portant sur la consommation ou la non-consommation de viande, poisson, produits laitiers et œufs.

Dans l'article de Chiu *et al.*, les différents types de régime étaient identifiés par quatre questions portant sur le végétarisme, d'une part, et sur la consommation de chair animale, produits laitiers et œufs, d'autre part.

Dans l'article de Stuebe *et al.*, l'exposition au régime a été évaluée à l'aide d'une seule question. Dans l'étude Larsen *et al.*, l'exposition au régime de la mère a été évaluée à l'aide de deux questions.

L'article portant sur la cohorte Epic-Oxford a évalué l'exposition au régime et ses éventuels changements au cours du suivi (5 ans après le recrutement). Les participants ayant changé de régime au cours du suivi ne sont pas inclus dans les analyses. L'article portant sur la cohorte *Project Viva* a évalué l'exposition au régime lors du premier et deuxième trimestre de grossesse. Celui portant sur la cohorte DNCB a réévalué le régime au cours de la grossesse lors du premier ou du deuxième trimestre de grossesse.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Chez l'enfant, le périmètre crânien était inscrit dans le registre médical danois des naissances (Larsen *et al.* 2014).

Chez l'adulte, les données anthropométriques (poids et taille) étaient autorapportées dans la cohorte Epic-Oxford (Rosell *et al.* 2006). Chez les femmes enceintes, la prise de poids durant la grossesse était définie comme la différence entre le poids autodéclaré avant la grossesse et le dernier poids enregistré avant l'accouchement. Une prise de poids excessive a été définie en considérant les recommandations de l'*Institute of Medicine* (IOM), et des valeurs seuils qui diffèrent selon la catégorie d'indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse (Stuebe, Oken et Gillman 2009).

Dans l'étude taïwanaise, l'IMC et le tour de taille étaient issues d'examens cliniques (Y.F. Chiu *et al.* 2015).

■ Analyse des résultats

Les résultats issus de la cohorte Epic-Oxford ont montré qu'un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un gain de poids plus faible durant le suivi, chez l'homme et chez la femme. En revanche, il n'y avait pas de différence de gain de poids entre les participants suivant un régime végétarien et ceux suivant un régime incluant de la chair animale (Rosell *et al.* 2006).

Les résultats issus de la cohorte *Project Viva* ont montré qu'un régime végétarien pendant le premier trimestre de grossesse, comparé à un régime incluant de la chair animale, était

associé à un gain de poids pendant la grossesse plus faible chez la mère et à un risque plus faible de présenter un gain de poids excessif (Stuebe, Oken et Gillman 2009). Cependant, les résultats n'ont pas montré d'association entre un régime végétarien pendant le deuxième trimestre de grossesse, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de présenter un gain de poids excessif.

Les résultats issus de la cohorte DNBC n'ont pas montré d'association entre un régime végétalien ou un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la viande hors volaille¹¹ au cours de la grossesse, et le périmètre crânien du nouveau-né (Larsen *et al.* 2014).

L'étude taïwanaise n'a pas montré d'association entre un régime végétalien, un régime lactovégétarien ou un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de passer à la catégorie supérieure de tour de taille (≥ 90 cm chez l'homme ou 80 cm chez la femme) au cours du suivi (Y.F. Chiu *et al.* 2015). L'étude n'a pas non plus montré d'association entre un régime lactovégétarien ou un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de passer à la catégorie supérieure d'IMC (≥ 27 kg/m²). Cependant, l'étude a montré qu'un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de passer à la catégorie supérieure d'IMC.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Ainsi, Rosell *et al.* présentent des résultats non ajustés sur la consommation d'alcool, les antécédents familiaux, le tabagisme et le sexe. Stuebe *et al.* présentent des résultats non ajustés sur la consommation d'alcool. Chiu *et al.* présentent des résultats non ajustés sur le tabagisme et les antécédents familiaux. Larsen *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'IMC de la mère. Certaines études n'ont pas rapporté les critères qui ont servi à classer l'exposition des participants (Y.F. Chiu *et al.* 2015; Stuebe, Oken et Gillman 2009). De plus, le régime était évalué au moment du recrutement des participants et plusieurs études n'ont pas réalisé de suivi du régime, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues (Y.F. Chiu *et al.* 2015).

Tableau 3 : Grille d'évaluation du risque de biais pour le gain de poids chez l'adulte, durant la grossesse ou la croissance de l'enfant

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Rosell <i>et al.</i> 2006	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Stuebe <i>et al.</i> 2009	Élevé	Modéré	Élevé	Faible	Faible	Faible	Faible
Larsen <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Faible

¹¹Il s'agit d'un groupe d'aliments constitué de viandes de bœuf, porc, veau, mouton, agneau, chèvre et cheval.

Chiu et al. 2015	Élevé	Modéré	Élevé	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
------------------	-------	--------	-------	-------------------	--------	--------	--------

- **Concordance des résultats** : Pour chaque population, exposition, comparateur et indicateur de santé, les résultats ne portant que sur une seule étude, la concordance est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles. La précision des estimations dans les études de cohorte était généralement élevée, telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : Les populations, les régimes végétariens et les comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont considérés comme généralisables à la population française.

Tableau 4 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le gain de poids chez l'adulte, durant la grossesse ou la croissance de l'enfant

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Gain de poids et croissance	Faible	Non estimable	Élevé	Élevée	Élevé

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, n'est pas associé au gain de poids chez l'adulte. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, est associé à un gain de poids plus faible au cours du temps chez l'adulte. Le poids des preuves est faible.

Chez la femme enceinte, le GT conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de gain de poids excessif pendant la grossesse. Le poids des preuves est non estimable.

Le GT conclut qu'il n'y a pas d'association entre un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien pendant la grossesse, comparé à un régime incluant de la viande hors volaille, et le périmètre crânien à la naissance. Le poids des preuves est faible.

3.2.2 Diabète

La revue systématique a retenu quatre articles scientifiques publiés entre 2008 et 2019, portant sur la relation entre les différents types de régimes végétariens et le risque de diabète. Tous les articles inclus reposent sur des études prospectives (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

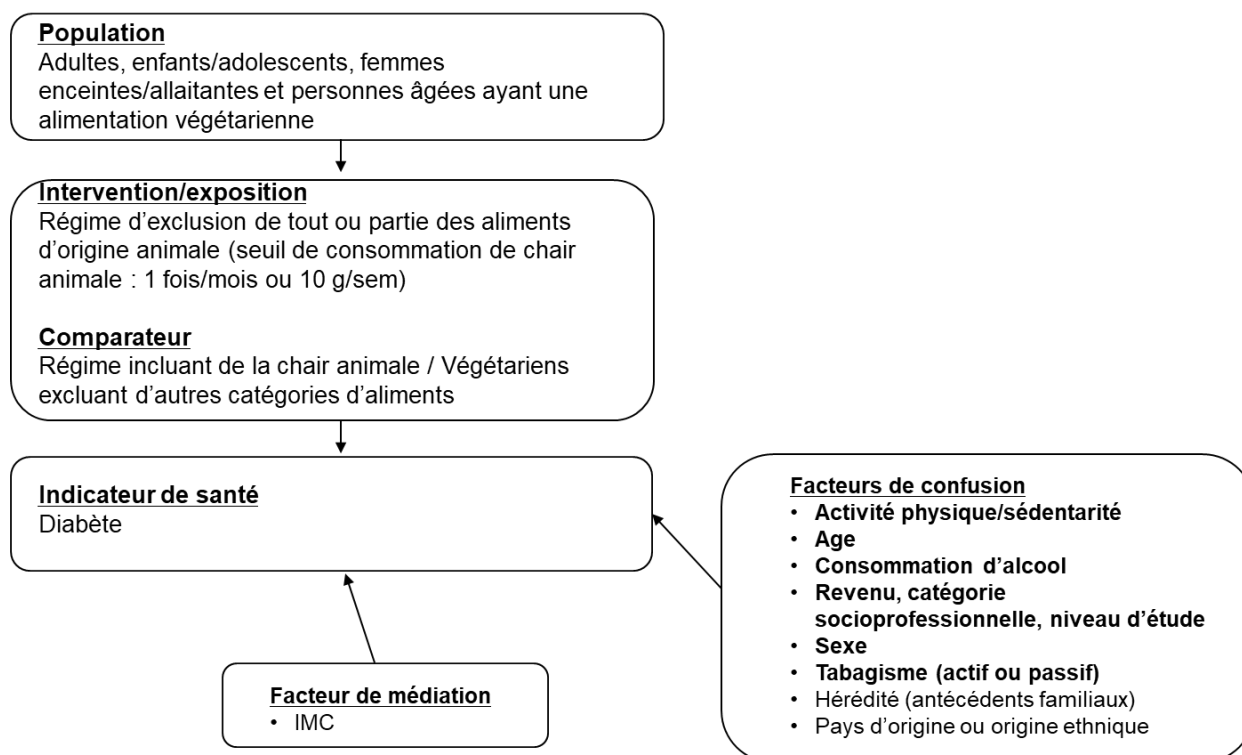


Figure 5 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et le diabète. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Canada et aux États-Unis (un article), aux États-Unis (un article), à Taïwan (un article) et au Royaume-Uni (un article). Les articles portent sur les études de cohorte suivantes : l'*Adventist Mortality Study* (AMS) et l'AHS-1 (Vang *et al.* 2008) dont le suivi moyen était de 17 ans, l'AHS-2 (Tonstad, Stewart, *et al.* 2013) dont le suivi moyen était de 2 ans, la *Tzu Chi Health study* (T.H.T. Chiu *et al.* 2018) dont le suivi moyen était de 5 ans et l'*Epic-Oxford study* (Papier *et al.* 2019) dont le suivi moyen était de 17 ans. Les résultats de chaque article portent sur des cohortes différentes.

Le nombre de participants variait de 2 918 dans la cohorte *Tzu Chi Health* à 45 314 dans la cohorte Epic-Oxford. L'âge moyen en début d'étude variait de 39 ans chez les végétariens de la cohorte Epic-Oxford à 66 ans dans les cohortes AMS et AHS-1. Le nombre de cas de diabète variait de 183 dans la cohorte *Tzu Chi Health* à 1 224 dans la cohorte Epic-Oxford.

Les origines ethniques des participants étaient majoritairement des participants « blancs » dans les études conduites aux États-Unis, Canada et au Royaume-Uni. Dans l'étude portant sur la cohorte *Tzu Chi Health* les origines ethniques n'étaient pas rapportées. Cependant, cette cohorte incluait très probablement une majorité de participants d'origine asiatique.

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Dans toutes les études, l'exposition au régime a été déterminée à l'aide d'un FFQ validé. Dans l'étude reposant sur la cohorte Epic-Oxford, selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime. Dans l'étude *Tzu Chi Health* le régime a été réévalué deux fois au cours du suivi (tous les 3 ans) par une question sur le type de régime et 90 % des végétariens le sont restés tout au long du suivi.

Dans les cohortes adventistes et dans la cohorte bouddhiste *Tzu Chi Health*, le groupe comparateur incluait des individus faibles consommateurs de chair animale (en moyenne

16 g/j chez les femmes et 37 g/j chez les hommes de la cohorte bouddhiste). Dans l'étude reposant sur la cohorte Epic-Oxford, le groupe comparateur incluait des individus qualifiés de « consommateurs réguliers de chair animale » (ayant une consommation supérieure ou égale à 50 g/j), ce qui est comparable à la consommation de viande dans la population générale en France.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Les études reposant sur les cohortes adventistes ont rapporté le risque de développer un diabète sur la base d'autodéclarations. Dans l'étude *Tzu Chi Health*, les cas de diabète étaient identifiés par les questionnaires de suivi (tous les 3 ans) ou par mesure de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée, éventuellement confirmés par les enregistrements médicaux. Dans l'étude Epic-Oxford, les cas de diabète déclarés dans les questionnaires de suivi étaient validés par appariement avec la base médico-administrative nationale (*National Health Service central register*).

Même si les études n'ont pas précisé quel type de diabète était considéré, les cas identifiés étant des cas incidents chez l'adulte, le GT a considéré qu'il s'agissait en majorité de cas de diabète de type 2.

■ Analyse des résultats

Les deux articles portant sur les données de la cohorte des adventistes du septième jour (avec des recrutements en 1960 et en 2002) ont montré qu'un régime végétarien (Tonstad, Stewart, *et al.* 2013; Vang *et al.* 2008), comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de diabète. L'article de Tonstad *et al.* (2013) a également rapporté ce résultat pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien considérés séparément.

L'article portant sur la cohorte *Tzu Chi Health study* a également montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant une faible quantité de chair animale, était associé à un risque plus faible de diabète. Cette association était également observée chez les individus devenus végétariens au cours du suivi (T.H.T. Chiu *et al.* 2018).

L'article portant sur les données de la cohorte Epic-Oxford a également montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de diabète. Après ajustement sur l'IMC mesuré à l'inclusion, cette association n'était plus significative (Papier *et al.* 2019).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Vang *et al.* n'ont pas ajusté les analyses sur les facteurs de confusion clés : activité physique, consommation d'alcool, indicateurs de position socio-économique, et tabagisme. De plus, l'exposition au régime était évaluée au moment du recrutement mais rarement réévaluée en cours de suivi, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart à la consommation. Seule une étude a fait des analyses en sous-groupes selon l'ancienneté du régime végétarien (Vang *et al.* 2008). Enfin, l'IMC pouvant être un médiateur potentiel, l'ajustement sur ce facteur peut tendre à sous-estimer la force de l'association des régimes végétariens avec le risque de diabète, car les participants végétariens ont en moyenne un IMC plus bas que les autres participants dans la plupart des cohortes et cela peut être considéré comme un effet de leur régime.

Tableau 5 : Grille d'évaluation du risque de biais pour le risque de diabète

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Vang <i>et al.</i> 2008	Élevé	Modéré	Modéré	Modéré	Élevé	Élevé	Faible
Tonstad <i>et al.</i> 2013	Modéré	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Élevé	Faible
Chiu <i>et al.</i> 2018	Modéré	Modéré	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible
Papier <i>et al.</i> 2019	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Tous les articles ont rapporté qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de diabète. Pour les régimes végétalien et lacto-ovovégétarien considérés séparément, la concordance des résultats est non estimable car les résultats portent sur une seule étude.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles mais la majorité rapportent des données de cohorte comportant un nombre élevé de cas de diabète. La précision des estimations était généralement élevée, telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : Les populations des adventistes du septième jour et des bouddhistes taiwanais sont peu représentatives de la population française. Certains régimes végétariens anciens sont également peu représentatifs des régimes végétariens actuels.

Tableau 6 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le risque de diabète

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Diabète	Faible	Élevée	Élevé	Élevée	Faible

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à un risque plus faible de diabète de type 2. Le poids des preuves est modéré.

Le régime lacto-ovovégétarien et le régime végétalien, comparés à un régime incluant de la chair animale, sont associés à un risque plus faible de diabète de type 2. Le poids des preuves est faible.

3.2.3 Maladies cardiovasculaires

La revue systématique a retenu deux articles scientifiques publiés en 1999 et en 2013 portant sur la relation entre un régime végétarien et le risque de cardiopathies ischémiques. Tous les articles inclus reposent sur des études prospectives (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

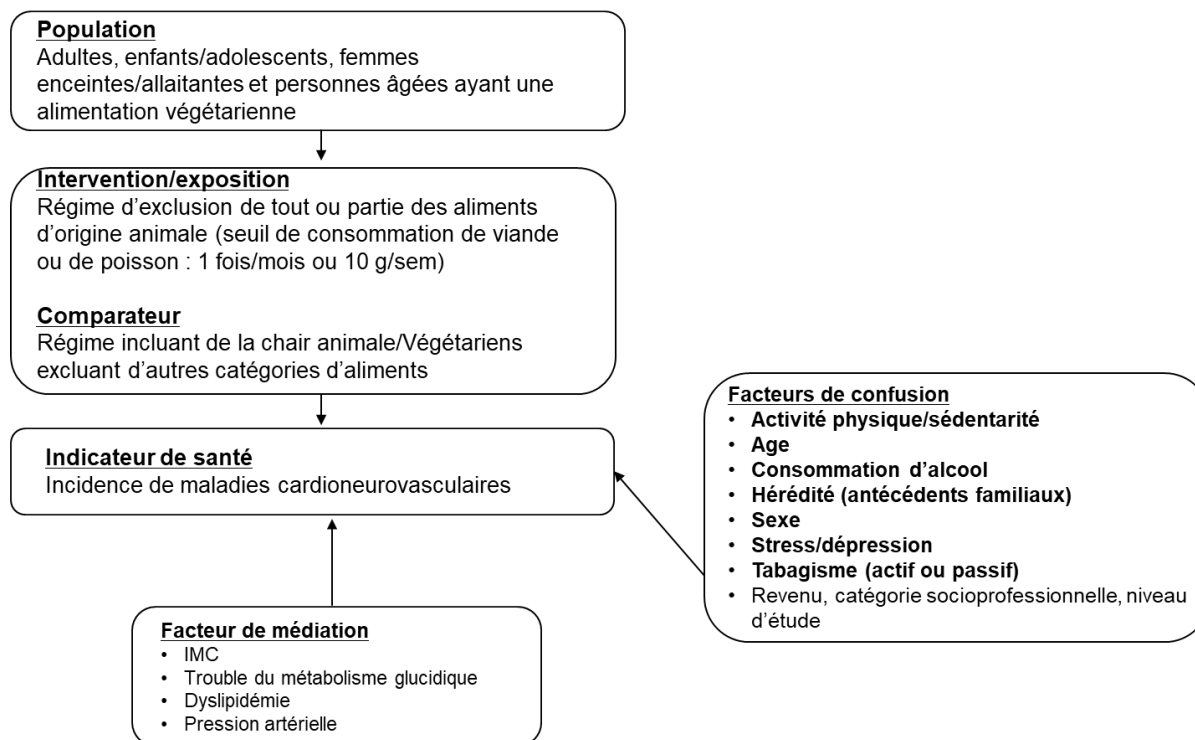


Figure 6 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et les maladies cardiovasculaires. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites aux États-Unis (un article), en Angleterre et en Écosse (un article). Les articles portent sur les études de cohorte AHS-1 avec un suivi moyen de 6 ans (Fraser 1999) et Epic-Oxford avec un suivi moyen de 11,6 ans (Crowe *et al.* 2013). Les résultats de chaque article portent sur des cohortes différentes (pas de duplication).

Le nombre de participants variait de 34 192 dans la cohorte AHS-1 à 44 561 dans la cohorte Epic-Oxford. L'âge moyen en début d'étude variait de 38 ans chez les femmes végétariennes de la cohorte Epic-Oxford à 55 ans chez les hommes de la cohorte AHS-1. Le nombre de cas de maladies cardiovasculaires n'était rapporté que dans l'étude Epic-Oxford avec 1 235 cas dont 169 mortels. L'origine ethnique des participants n'était rapportée que dans l'étude AHS-1 qui incluait exclusivement des participants « blancs non hispaniques ».

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Dans l'étude AHS-1, les différents types de régimes ont été déterminés à l'aide d'un FFQ validé. Dans l'étude Epic-Oxford, les différents types de régime étaient identifiés par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs. Selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Dans l'étude AHS-1, les événements coronaires aigus non létaux ont été autodéclarés dans les questionnaires de suivis et validés par appariement avec les dossiers médicaux. Une confirmation du diagnostic a été réalisée par un professionnel de santé selon les critères diagnostiques internationaux de l'époque (critères électrocardiographiques et enzymatiques). La mortalité par cardiopathie ischémique a été identifiée par les certificats de décès.

Dans l'étude Epic-Oxford, les cas de cardiopathie ischémique étaient identifiés dans les dossiers médicaux hospitaliers par le codage diagnostique selon la classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La mortalité par cardiopathie ischémique était validée par appariement avec la base médico-administrative nationale (*UK National Health Service Central Register*).

■ Analyse des résultats

L'article portant sur les données de la cohorte AHS-1 a montré que les hommes suivant un régime végétarien avaient un risque plus faible de développer une cardiopathie ischémique au cours de leur vie que les hommes suivant un régime incluant de la chair animale. Le résultat chez les femmes n'est pas rapporté.

L'article portant sur les données de la cohorte Epic-Oxford a montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de cardiopathie ischémique létale ou non létale.

Aucun article ne présentait de résultats concernant le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétariens seuls.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Fraser *et al.* n'ont pas ajusté les analyses sur les facteurs de confusion clés : âge, activité physique, dyslipidémie, antécédents familiaux¹², pression artérielle, sexe, stress et dépression, tabagisme, et n'ont pas rapporté les résultats chez les femmes. De plus, l'exposition au régime était évaluée au moment du recrutement et seule l'étude Epic-Oxford a réalisé un suivi du régime, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues. Enfin, l'IMC pouvant être considéré comme un médiateur potentiel, l'ajustement sur ce facteur peut tendre à sous-estimer la force de l'association des régimes végétariens avec le risque de maladie cardiovasculaire, car les participants végétariens ont en moyenne un IMC plus bas que les autres participants dans la plupart des cohortes et cela peut être considéré comme un effet de leur régime.

¹² Cependant, l'impact de l'absence d'ajustement sur les antécédents familiaux est difficile à estimer. En effet, les antécédents familiaux sont associés aux maladies cardiovasculaires mais leur lien avec l'adoption d'un régime végétarien est inconnu.

Tableau 7 : Grille d'évaluation du risque de biais pour le risque de maladie cardiovasculaire

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Fraser <i>et al.</i> 1999	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Élevé
Crowe <i>et al.</i> 2013	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Les deux études ont rapporté qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de cardiopathie ischémique.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles. L'article portant sur la cohorte Epic-Oxford rapporte des données portant sur un nombre élevé de cas et la précision des estimations était généralement élevée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance. L'article portant sur la cohorte AHS-1 ne rapporte pas ces informations.
- **Caractère généralisable** : La population de AHS-1 (adventistes du septième jour) est peu représentative de la population française. Certains régimes végétariens anciens sont également peu représentatifs des régimes végétariens actuels.

Tableau 8 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le risque de cardiopathie ischémique

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cardiopathie ischémique	Faible	Élevée	Élevé	Modérée	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, est associé à un risque plus faible de cardiopathie ischémique. Le poids des preuves est faible.

Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.2.4 Risque cardiométabolique

La revue systématique a retenu six articles scientifiques publiés entre 1998 et 2018 portant sur la relation entre un régime végétarien et le risque cardiométabolique. Quatre articles reposent sur une cohorte prospective, un sur une étude randomisée contrôlée et un sur une étude contrôlée non randomisée (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

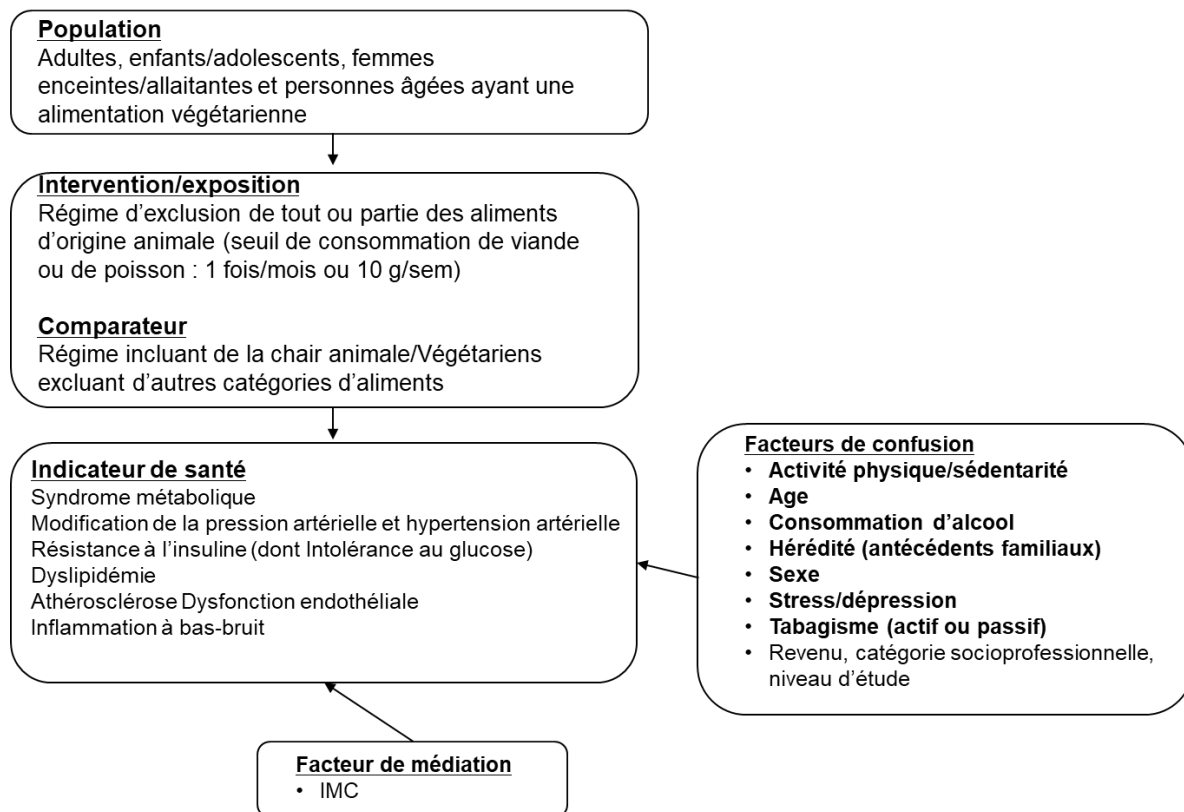


Figure 7 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et le risque cardiométabolique. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites en Suisse (un article), aux États-Unis (un article) et à Taiwan (quatre articles). Les données des quatre études taïwanaises sont issues de la base de données *Major Longitudinal Health-check-up-based Population* (avec des suivis moyens variant de 1,6 à 5,5 ans).

Le nombre de participants variait de 21 dans les études contrôlées (Draper *et al.* 2018; Hunt, Matthys et Johnson 1998) à 93 209 dans la cohorte taïwanaise (Shang *et al.* 2011). L'âge moyen en début d'étude variait de 33 ans (Hunt, Matthys et Johnson 1998) à 49 ans (Y.F. Chiu *et al.* 2015). Sur les quatre articles reposant sur une cohorte, seuls deux ont rapporté le nombre de cas apparus durant le suivi (Chuang *et al.* 2016; Shang *et al.* 2011). Le nombre de cas à risque cardiométabolique variait de 543 cas d'hypertension (Chuang *et al.* 2016) à 8 006 cas de syndrome métabolique (Shang *et al.* 2011). L'origine ethnique des participants n'était rapportée dans aucun article. Cependant, la cohorte taïwanaise incluait très probablement une majorité de participants d'origine asiatique.

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Dans l'étude suisse croisée randomisée et contrôlée, les participants suivaient tous habituellement un régime incluant de la chair animale. L'étude durait cinq semaines : après une période de régime habituel d'une semaine, les participants suivaient trois jours d'un régime végétalien ou d'un régime incluant de la chair animale, suivi d'une semaine de régime habituel. Lors de la quatrième semaine, les participants suivaient l'autre régime durant 3 jours. Le régime végétalien et celui incluant de la chair animale étaient établis sur la base du besoin énergétique de chaque participant selon l'équation de Harris Benedict et variaient de 1600 kcal à 3000 kcal. La répartition en macronutriments était la même dans les deux régimes contrôlés (Draper *et al.* 2018).

Dans l'étude croisée contrôlée, les participants suivaient huit semaines de régime lacto-ovovégétarien suivies de huit semaines de régime incluant de la chair animale. Le régime lacto-ovovégétarien contenait des légumineuses tous les jours, des céréales complètes et plus de fruits et légumes que le régime incluant de la chair animale. Le régime lacto-ovovégétarien incluait 25 % moins de protéines, 12 % moins de lipides, 16 % plus de glucides, ainsi que 2,5 fois plus de fibres que le régime incluant de la chair animale. Les aliments étaient pesés et fournis par le centre. Le café et le thé étaient exclus des deux régimes (Hunt, Matthys et Johnson 1998).

Dans la cohorte taïwanaise les différents types de régimes ont été déterminés à l'aide d'un FFQ validé (23 items). Cette étude n'a pas réévalué le régime au cours du suivi (Y.F. Chiu *et al.* 2015; Chuang *et al.* 2016; Liao et Lin 2018; Shang *et al.* 2011).

■ Évaluation des indicateurs de santé

Dans l'étude croisée randomisée et contrôlée, après chaque intervention, les concentrations en triglycérides et insuline ont été mesurées et le rapport cholestérol total/cholestérol-HDL (*High density lipoprotein*, lipoprotéine de haute densité) et l'indice HOMA (*homeostasis model assessment*) ont été calculés (Draper *et al.* 2018).

Dans l'étude croisée contrôlée non-randomisée, la pression artérielle au repos était mesurée deux fois par semaine durant les semaines 5 à 8 de chaque période de régime (Hunt, Matthys et Johnson 1998).

Dans la cohorte taïwanaise, le syndrome métabolique ou ses composantes étaient définis et mesurés par les investigateurs suivant les critères du *National Cholesterol Education Program/Adult treatment Panel III* (ATP III) adapté aux populations asiatiques. De plus, dans l'une des études, le risque individuel de développer une maladie cardiovasculaire sur 10 ans était estimé par le score de risque de Framingham (FRS) adapté à une population chinoise (Liao et Lin 2018).

■ Analyse des résultats

• Incidence du syndrome métabolique

En 2011, l'article de Shang *et al.* reposant sur les données de la cohorte taïwanaise a rapporté qu'un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale, ou à un régime lacto-ovovégétarien était associé à un risque plus élevé de développer un syndrome métabolique selon les critères ATP III (Shang *et al.* 2011). L'article de Chiu *et al.* publié en 2015 à partir de la même cohorte taïwanaise n'a pas trouvé d'association entre un régime lactovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de développer un syndrome métabolique selon les critères ATP III (Y.F. Chiu *et al.* 2015). Cependant, lorsque les critères de l'*International Diabetes Federation* sont considérés, comportant comme critère obligatoire un tour de taille élevé (supérieur ou égal à 80 cm chez la femme et supérieur ou égal à 90 cm chez l'homme), cette étude a montré qu'un régime végétalien, un régime lactovégétarien et un régime lacto-ovovégétarien comparés à un régime incluant de la chair animale étaient associés à un risque plus faible de développer un syndrome métabolique (Y.F. Chiu *et al.* 2015).

En 2018, l'article de Liao *et al.* reposant également sur les données de la cohorte taïwanaise n'a pas montré d'association entre un régime végétarien maintenu tout au long du suivi comparé à un régime incluant de la chair animale et le risque de développer un syndrome métabolique selon les critères ATP III (Liao et Lin 2018).

- Score de Framingham

L'article de Liao *et al.* a montré que chez les femmes de plus de 65 ans, un régime végétarien maintenu tout au long du suivi comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à un score de Framingham plus faible, celui-ci estimant le risque de développer une maladie cardiovasculaire sur 10 ans (Liao et Lin 2018).

- Tour de taille élevé

L'article de Shang *et al.* n'a pas montré d'association entre un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale ou un régime lacto-ovovégétarien et le risque d'avoir un tour de taille élevé (≥ 90 cm chez l'homme ou 80 cm chez la femme) (Shang *et al.* 2011).

De même, l'article de Chiu *et al.* n'a pas montré d'association entre un régime végétalien, un régime lactovégétarien ou un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale et le risque d'avoir un tour de taille élevé (≥ 90 cm chez l'homme ou 80 cm chez la femme) (Y.F. Chiu *et al.* 2015).

- Modification de la pression artérielle et hypertension artérielle

L'article de Hunt *et al.* n'a pas montré d'association entre un régime lacto-ovovégétarien pendant 8 semaines, comparé à un régime incluant de la chair animale, et une modification de la pression artérielle (Hunt, Matthys et Johnson 1998).

L'article de Shang *et al.* a montré qu'un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien était associé à un risque plus élevé d'avoir une pression artérielle élevée (supérieure ou égale à 130 mmHg pour la pression systolique ou supérieure ou égale à 85 mmHg pour la diastolique. Cependant, cet article n'a pas montré d'association entre un régime incluant de la chair animale, comparé à un régime végétalien, et le risque d'avoir une pression artérielle élevée (selon les mêmes critères de seuils) (Shang *et al.* 2011).

L'article de Chiu *et al.* n'a pas montré d'association entre un régime végétalien, un régime lactovégétarien ou un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale et le risque d'avoir une pression artérielle élevée (selon les mêmes critères de seuils) (Y.F. Chiu *et al.* 2015).

L'article de Chuang *et al.* a montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à un risque plus faible de développer une hypertension artérielle (≥ 140 (systolique) ou 90 (diastolique) mmHg) (Chuang *et al.* 2016).

- Dyslipidémie

L'article de Shang *et al.* a montré qu'un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à un risque plus élevé d'avoir une concentration en cholestérol HDL basse. Néanmoins, cet article n'a pas montré d'association entre un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime végétalien et le risque d'avoir un taux de cholestérol HDL bas. De plus, cet article n'a pas non plus montré d'association avec le risque d'avoir une triglycéridémie élevée (Shang *et al.* 2011).

L'article Chiu *et al.* n'a pas montré d'association entre un régime végétalien, un régime lactovégétarien, ou un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale et le risque d'avoir une dyslipidémie (Y.F. Chiu *et al.* 2015).

Dans l'article de Draper *et al.*, le régime d'intervention végétalien, comparé au régime incluant de la chair animale, a diminué la triglycéridémie moyenne et le rapport cholestérol total/cholestérol HDL chez les hommes comme chez les femmes (Draper *et al.* 2018).

- Glycémie et résistance à l'insuline

L'article de Shang *et al.* a montré qu'un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à un risque plus faible d'avoir une glycémie à jeun élevée.

Néanmoins, cet article n'a pas montré d'association entre un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime végétalien et le risque d'avoir une glycémie à jeun élevée (Shang *et al.* 2011).

L'article de Chiu *et al.* n'a pas montré d'association entre un régime végétalien, un régime lactovégétarien, ou un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque d'avoir une glycémie à jeun élevée (Y.F. Chiu *et al.* 2015).

Dans l'article de Draper *et al.*, l'intervention de trois jours avec un régime végétalien, comparativement au régime incluant de la chair animale, a diminué l'insulinémie moyenne et l'indice HOMA chez les hommes et chez les femmes (Draper *et al.* 2018).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Shang *et al.* présentent des résultats non ajustés sur les antécédents familiaux, le niveau de stress et la dépression. Chui *et al.* et Chuang *et al.* présentent des résultats non ajustés sur les antécédents familiaux, le niveau de stress, la dépression et l'activité physique. De plus, l'exposition au régime était évaluée au moment du recrutement et seul l'article de Liao *et al.* a réalisé un suivi du régime, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart à la consommation. Enfin, l'IMC pouvant être considéré comme un médiateur potentiel, l'ajustement sur ce facteur peut tendre à sous-estimer la force de l'association des régimes végétariens avec le risque cardiométabolique, car les participants végétariens ont en moyenne un IMC plus bas que les autres participants dans la plupart des cohortes.

Tableau 9 : Grille d'évaluation du risque de biais pour le risque cardiométabolique

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Hunt <i>et al.</i> 1998	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Shang <i>et al.</i> 2011	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Chiu <i>et al.</i> 2015	Élevé	Modéré	Élevé	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Chuang <i>et al.</i> 2016	Élevé	Modéré	Élevé	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Liao <i>et al.</i> 2018	Élevé	Modéré	Élevé	Pas d'information	Faible	Faible	Faible

ROB 2.0

	Processus de randomisation	Ecart à l'intervention	Données manquantes	Mesures des indicateurs de santé	Résultats rapportés
Draper et al. 2018	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré

- Concordance des résultats :** Pour le syndrome métabolique, les résultats sont contradictoires pour le régime végétalien ou végétarien et la concordance est non estimable pour le régime lacto-ovovégétarien et le régime lactovégétarien, les résultats portant sur un seul article.
 Pour le score de Framingham, les résultats portant sur un seul article, la concordance est non estimable.
 Pour le tour de taille, les deux articles ont rapporté des résultats non significatifs.
 Pour les modifications de la pression artérielle, la majorité des résultats sont non significatifs. Les résultats significatifs portant sur un seul article, la concordance est non estimable.
 Pour les dyslipidémies, la plupart des résultats sont non significatifs et les résultats significatifs concernant la cholestérolémie chez les végétaliens ne sont pas concordants.
 Pour la résistance à l'insuline et la glycémie à jeun élevée, les résultats significatifs concernant les végétaliens sont concordants.
- Caractère direct :** Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans cinq des articles inclus. Cependant l'étude croisée contrôlée non randomisée n'a pas été conçue pour évaluer les effets du régime végétarien sur la pression artérielle. Cette étude est donc considérée indirecte.
- Précision :** Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles. De plus, le nombre de cas n'est pas toujours rapporté. La précision des estimations dans les études de cohorte était généralement élevée, telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance. Par conséquent, le caractère direct a été considéré modéré.
- Caractère généralisable :** Les populations de la cohorte taiwanaise, les régimes végétariens et les comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont peu généralisables à la population française.
 Dans l'étude randomisée contrôlée et l'étude contrôlée non randomisée, la population est jeune et en bonne santé ce qui n'est pas représentatif de la population générale française.

Tableau 10 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le risque cardiométabolique

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Risque cardiométabolique	Faible	Faible	Modéré	Modérée	Faible

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, est associé à un risque plus faible de résistance à l'insuline et de glycémie à jeun élevée. Le poids des preuves est faible. Pour le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

Le GT conclut qu'un régime végétarien, un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale n'est pas associé aux autres facteurs de risque cardiométabolique étudiés (score de Framingham, modifications de la pression artérielle, tour de taille, dyslipidémies, cholestérolémie). Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétalien, comparé à un régime végétarien ou un régime lacto-ovovégétarien, n'est pas associé aux autres facteurs de risque cardiométabolique étudiés (score de Framingham, modifications de la pression artérielle, tour de taille, dyslipidémies, cholestérolémie). Le poids des preuves est faible.

3.2.5 Cancers

L'évaluation du poids des preuves pour le risque de cancer a été répartie par localisation en fonction des résultats présentés dans les articles retenus et en fonction des regroupements de localisations réalisés par certains auteurs. Un PECO unique a été toutefois établi sur la base des relations générales avec le cancer.

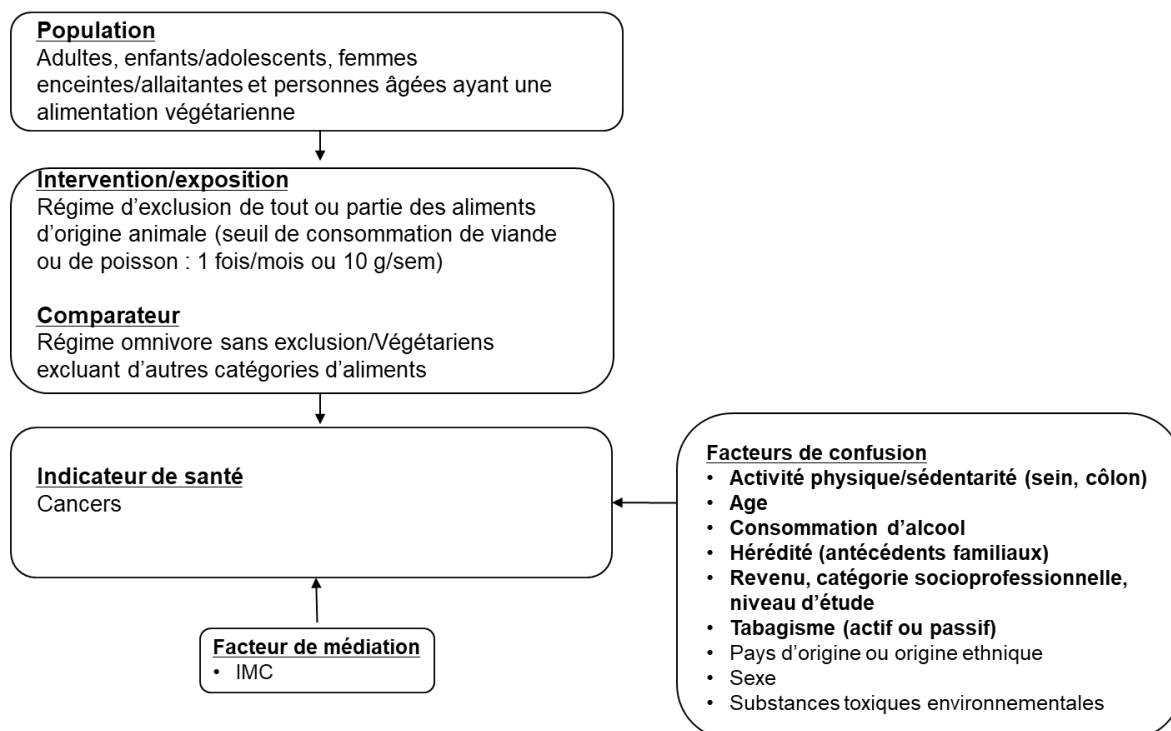


Figure 8 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et les cancers. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.

3.2.5.1 Cancer du sein

La revue systématique a retenu huit articles scientifiques publiés entre 1999 et 2016 portant entre autres sur la relation entre un régime végétarien et le risque de cancer du sein. Sept

articles reposent sur des cohortes prospectives (dont une étude cas-cohorte) et un article repose sur une étude cas-témoins (cf. tableaux d'extraction en annexe).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni (cinq articles), aux États-Unis (deux articles) et aux Pays-Bas (un article). Des résultats provenant de la cohorte Epic-Oxford avec des durées de suivi différentes ont été rapportés dans quatre articles (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a; Travis *et al.* 2008). Deux articles portent sur deux cohortes différentes issues des études AHS-1 et AHS-2 (Fraser 1999; Penniecook-Sawyers *et al.* 2016). Un article rapporte les résultats de la *Netherlands Cohort Study-Meat Investigation Cohort* (NLCS-MIC) provenant des Pays-Bas (Gilsing *et al.* 2016).

Le nombre de participantes variait de 717 (Dos Santos Silva *et al.* 2002) à 63 550 (Key, Appleby, *et al.* 2009a). L'âge médian des femmes en début d'étude variait de 35 ans dans la cohorte Epic-Oxford (Key, Appleby, *et al.* 2009a) à 65 ans en moyenne dans la cohorte AHS-2 (Penniecook-Sawyers *et al.* 2016). Le nombre de cas de cancer du sein variait de 240 (Dos Santos Silva *et al.* 2002) à 1 454 (Key *et al.* 2014). Les origines ethniques des participantes n'étaient pas rapportées sauf dans les deux études conduites aux États-Unis, qui incluaient majoritairement des participantes « blanches non hispaniques » (Fraser 1999) et « non noires » (Penniecook-Sawyers *et al.* 2016) et dans l'étude cas-témoins qui incluait exclusivement des femmes nées en Inde ou en Afrique de l'Est (Dos Santos Silva *et al.* 2002).

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été déterminés à l'aide d'un FFQ validé dans la majorité des études, à l'exception de celles conduites dans la cohorte Epic-Oxford dans lesquelles le régime était identifié par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs. L'étude cas-témoins n'a pas rapporté les critères ou la méthode utilisés pour le classement des individus dans les régimes (Dos Santos Silva *et al.* 2002). Dans les études reposant sur la cohorte Epic-Oxford, selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a; Travis *et al.* 2008).

■ Évaluation des indicateurs de santé

Toutes les études de cohorte ont rapporté le risque de développer un cancer du sein. Les durées de suivi pour les études de cohortes variaient de 6 ans (Fraser 1999) à 20 ans (Gilsing *et al.* 2016).

Dans la majorité des études, les diagnostics de cancer du sein étaient validés par appariement avec les bases médico-administratives régionales ou nationales (*Thames and West Midlands population-based cancer registries, UK National Health Service Central Register the Netherlands Cancer Registry, the Dutch Pathology Registry and the cause of death registry*) ou à l'aide des dossiers médicaux.

Deux articles ont spécifiquement évalué le risque de cancer du sein après la ménopause (Gilsing *et al.* 2016; Travis *et al.* 2008).

■ Analyse des résultats

L'étude cas-témoins conduite au Royaume-Uni auprès de femmes nées en Inde ou en Afrique de l'Est ne rapporte pas d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer du sein (Dos Santos Silva *et al.* 2002).

Parmi les quatre articles portant sur la cohorte Epic-Oxford, celui de Travis *et al.* n'a pas rapporté d'association significative entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque global de cancer du sein et dans différents sous-groupes (avant la ménopause, après la ménopause, au global et en l'absence de traitement hormonal de la ménopause) (Travis *et al.* 2008). Les articles de Key *et al.* n'ont pas non plus mis en évidence d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer du sein (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a).

Les articles portant sur les données de la cohorte des adventistes du septième jour n'ont pas rapporté d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer du sein, globalement et dans différents sous-groupes (avant la ménopause, après la ménopause, et selon l'origine ethnique) (Fraser 1999; Penniecook-Sawyers *et al.* 2016). Seul l'article de Penniecook-Sawyers *et al.* s'est intéressé au lien entre un régime végétarien ou un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer du sein, et n'a pas observé d'association (Penniecook-Sawyers *et al.* 2016).

Enfin, l'article de Gilsing *et al.* portant sur une cohorte des Pays-Bas n'a pas rapporté d'association significative entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer du sein après la ménopause (Gilsing *et al.* 2016).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Dos Santos Silva *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique, la consommation d'alcool, le tabagisme. Travis *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique, les antécédents familiaux, les indicateurs de position socio-économique et le tabagisme. Key *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'âge, les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique. Fraser *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique. De plus, l'exposition au régime était évaluée au moment du recrutement, mais rarement réévaluée en cours de suivi. Seul un article a réalisé des analyses en sous-groupes selon l'ancienneté du régime végétarien sans présenter les résultats (Gilsing *et al.* 2016).

Tableau 11 : grille d'évaluation du risque de biais pour le cancer du sein

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Fraser <i>et al.</i> 1999	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Dos Santos Silva <i>et al.</i> 2002	Élevé	Modéré	Élevé	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Travis <i>et al.</i> 2008	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

Key <i>et al.</i> 2009	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2009a	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Pennicook-Sawyers <i>et al.</i> 2016	Modéré	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Gilsing <i>et al.</i> 2016	Modéré	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : L'ensemble des résultats comparant le risque lié à un régime végétarien au risque lié à un régime incluant de la chair animale sont non significatifs. Les résultats étant non-significatifs, leur direction et les tailles de l'effet ne sont pas discutées. Cependant l'ensemble des résultats est concordant dans sa non-significativité. Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, les résultats portant sur une seule étude, la concordance des résultats est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles mais la majorité rapportent des données de cohorte portant sur un nombre élevé de cas de cancer du sein. La précision des estimations était généralement élevée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : La plupart des populations, régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les articles inclus sont généralisables à la population française, sauf ceux reposant sur la population des adventistes du septième jour et des femmes nées en Inde ou en Afrique de l'Est. Certains régimes végétariens anciens sont également peu représentatifs des régimes végétariens actuels.

Tableau 12 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le cancer du sein

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancer du sein	Faible	Élevée	Élevé	Élevée	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien, comparés à un régime incluant de la chair animale, n'est pas associé au risque de cancer du sein. Le poids des preuves est faible.

3.2.5.2 Cancer des ovaires

La revue systématique a retenu trois articles scientifiques provenant de la même cohorte prospective publiés entre 2009 et 2014 portant notamment sur la relation entre un régime végétarien et le risque de cancer des ovaires (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni, portent sur la cohorte Epic-Oxford et l'OVS, et présentent des résultats avec des durées de suivi différentes (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a).

Le nombre de participantes variait de 61 566 (Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009) à 63 550 participantes (Key, Appleby, *et al.* 2009a). L'âge des femmes de la cohorte Epic-Oxford et OVS variait de 35 (âge médian des végétariennes) (Key, Appleby, *et al.* 2009a) à 48 ans (âge moyen des participantes suivant un régime incluant de la chair animale) en début d'étude (Key *et al.* 2014). Le nombre de cas de cancer des ovaires variait de 120 (Key, Appleby, *et al.* 2009a) à 220 (Key *et al.* 2014). L'origine ethnique n'était pas rapportée. Les résultats de ces trois articles portent sur deux cohortes différentes.

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été identifiés par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs. Selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participantes 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Les études ont évalué l'incidence de cancer des ovaires dont le diagnostic était validé par appariement avec la base médico-administrative nationale (*UK National Health Service Central Register*).

■ Analyse des résultats

Les articles de Key *et al.* n'ont pas mis en évidence d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer des ovaires (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a).

Aucun article ne présentait de résultats concernant le régime végétalien ou le régime lacto-ovovégétarien seuls.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Key *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'âge, les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique.

Tableau 13 : grille d'évaluation du risque de biais pour le cancer des ovaires

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Key <i>et al.</i> 2009	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2009a	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : L'ensemble des résultats rapportés comparant le risque lié à la consommation d'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, portent sur la même cohorte et sont non significatifs. Les résultats étant non-significatifs, leur direction et les tailles de l'effet ne sont pas discutées. Cependant l'ensemble des résultats sont concordants dans leur non significativité.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés mais la cohorte présente une centaine de cas de cancer des ovaires. La précision des estimations était généralement modérée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : Les populations, régimes végétariens et les comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française.

Tableau 14 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le cancer des ovaires

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancer des ovaires	Faible	Élevée	Élevé	Modérée	Élevé

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale n'est pas associé au risque de cancer des ovaires. Le poids des preuves est faible.

Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.2.5.3 Cancer du col de l'utérus

La revue systématique a retenu deux articles scientifiques issus de la même cohorte prospective, publiés en 2009 et 2014, portant notamment sur la relation entre un régime végétarien et le risque de cancer du col de l'utérus (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni et les résultats proviennent de la cohorte Epic-Oxford associée à la cohorte OVS, avec des durées de suivi différentes (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009).

Le nombre de participants variait de 61 566 (Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009) à 61 647 participants (Key *et al.* 2014). L'âge des femmes de la cohorte Epic-Oxford et OVS variait en moyenne de 37 ans chez les végétariennes à 48 ans chez les participantes suivant un régime incluant de la chair animale, en début d'étude (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). Dans cette cohorte, le nombre de cas de cancers du col de l'utérus était de 50 dans l'étude de 2009 et 61 dans l'étude de 2014. L'origine ethnique n'était pas rapportée.

■ Exposition et comparateur : régime végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été identifiés par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs. Selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Les deux articles rapportent le risque de cancer du col de l'utérus dont le diagnostic était validé par appariement avec la base médico-administrative nationale (*UK National Health Service Central Register*).

■ Analyse des résultats

L'article de Key *et al.* de 2009 a montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus élevé de cancer du col de l'utérus. Cette association n'était néanmoins plus significative dans l'article publié en 2014, dans la même cohorte mais avec un suivi plus long (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). Ainsi, les résultats de l'article publié en 2014 infirment les résultats de 2009.

Aucun article ne présentait de résultats concernant le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétariens seuls.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur certains facteurs de confusion clés : l'âge, les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique.

Tableau 15 : grille d'évaluation du risque de biais pour le cancer du col de l'utérus

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Key <i>et al.</i> 2009	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Les résultats portant sur une seule cohorte, la concordance des résultats est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés mais la cohorte, malgré son effectif élevé, ne présente qu'une cinquantaine de cas de cancer de col de l'utérus. Évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance, la précision des résultats était généralement faible.
- **Caractère généralisable** : La population, le régime végétarien et le comparateur sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française. Toutefois, il peut être considéré que certains régimes végétariens anciens sont peu représentatifs des régimes végétariens actuels.

Tableau 16 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le cancer du col de l'utérus

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancer du col de l'utérus	Faible	Non estimable	Élevé	Faible	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer du col de l'utérus. Le poids des preuves est non estimable.

Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.2.5.4 Cancer de l'endomètre

La revue systématique a retenu trois articles scientifiques publiés entre 1999 et 2014 portant notamment sur la relation entre un régime végétarien et le risque de cancers de l'endomètre. Tous les articles inclus reposent sur des études prospectives (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni (deux articles) et aux États-Unis (un article). Les résultats provenant de la cohorte Epic-Oxford et de la cohorte OVS ayant des durées de

suivi différentes ont été rapportés dans deux articles (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). L'autre article porte sur la cohorte américaine AHS-1 (Fraser 1999). Le nombre de participants variait de 34 192 (Fraser 1999) à 61 647 (Key *et al.* 2014). L'âge moyen en début d'étude n'était pas rapporté dans l'étude américaine et celui des femmes de la cohorte Epic-Oxford et l'Oxford Vegetarian study variait de 37 ans chez les végétariennes à 48 ans chez les participantes suivant un régime incluant de la chair animale (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). Le nombre de cas de cancers de l'endomètre variait de 116 (Fraser 1999) à 177 (Key *et al.* 2014). L'origine ethnique n'était pas rapportée sauf dans l'étude conduite aux États-Unis qui incluait des participantes « blanches non hispaniques » (Fraser 1999).

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été déterminés à l'aide d'un FFQ validé dans l'étude menée chez les adventistes du septième jour (Fraser 1999). Les études rapportant les résultats de la cohorte Epic-Oxford ont identifié le régime végétarien par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). Dans les études portant sur la cohorte Epic-Oxford, selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime.

■ Évaluation des indicateurs de santé

L'article de Fraser *et al.* a rapporté le risque de cancer de l'utérus, faisant référence à l'endomètre et non au col de l'utérus (Fraser 1999). Les articles de Key *et al.* (2009 et 2014) ont évalué le risque de cancer de l'endomètre.

Les diagnostics de cancers étaient validés par appariement avec la base médico-administrative nationale (UK National Health Service Central Register) ou des dossiers médicaux.

■ Analyse des résultats

L'article portant sur la première cohorte d'adventistes du septième jour n'a pas montré d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer de l'utérus (Fraser 1999).

Les articles de Key *et al.* n'ont pas non plus montré d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer de l'endomètre (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009).

Aucun article ne présentait de résultats concernant le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien seuls.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Key *et al.* présentent des résultats non ajustés sur les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique. Fraser *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique. De plus, l'exposition au régime était évaluée au moment du recrutement mais pas toujours réévaluée en cours de suivi, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues (Fraser 1999).

Tableau 17 : grille d'évaluation du risque de biais pour le cancer de l'endomètre

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Fraser <i>et al.</i> 1999	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2009	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : L'ensemble des résultats rapportés comparant le risque lié à un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, sont non significatifs. Les résultats étant non significatifs, leur direction et la taille de l'effet ne sont pas discutées. Cependant l'ensemble des résultats sont concordants dans leur non significativité.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles mais la majorité rapportent les résultats de cohortes d'effectifs élevés avec plusieurs centaines de cas de cancers de l'endomètre. La précision des estimations était généralement modérée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : La plupart des populations, régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les articles inclus sont généralisables à la population française, sauf ceux reposant sur la population des adventistes du septième jour. De même, il peut être considéré que Certains régimes végétariens anciens sont peu représentatifs des régimes végétariens actuels.

Tableau 18 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le cancer de l'endomètre

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancer de l'utérus (endomètre)	Faible	Élevée	Élevé	Modérée	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, n'est pas associé au risque de cancer de l'endomètre. Le poids des preuves est faible.

Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.2.5.5 Autres cancers spécifiques du sexe féminin¹³

La revue systématique a retenu un article scientifique portant sur une étude de cohorte prospective publiée en 2013 portant notamment sur la relation entre un régime végétarien et le risque de cancers spécifiques du sexe féminin, tels que définis dans la publication de Tantamango-Bartley *et al.*, à savoir les cancers du sein, du vagin, de la vulve, du col de l'utérus, de l'endomètre, de l'utérus et de l'ovaire (cf. tableaux d'extraction en annexe).

■ Caractéristiques des populations étudiées

L'étude a été conduite aux États-Unis et porte sur des adventistes du septième jour (AHS-2) (Tantamango-Bartley *et al.* 2013). Le nombre de participants était de 69 120. L'âge moyen n'était pas rapporté. Le nombre de cas de cancers spécifiques du sexe féminin était de 671 et l'étude incluait une majorité de participantes « blanches ».

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été déterminés à l'aide d'un FFQ validé auto-administré en début d'étude mais le régime n'a pas été réévalué au cours du suivi.

■ Évaluation des indicateurs de santé

L'article a regroupé les cancers du sein, du vagin, de la vulve, du col de l'utérus, de l'endomètre, de l'utérus et de l'ovaire.

Les diagnostics de cancers étaient validés par appariement avec les registres des différents États.

■ Analyse des résultats

L'article a montré qu'un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de cancers spécifiques du sexe féminin. Par contre, un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, n'était pas associé au risque de cancers spécifiques du sexe féminin.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs ont ajusté leurs analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés, cependant l'exposition au régime était évaluée au moment du recrutement mais non réévaluée en cours de suivi, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues. Les résultats concernant le cancer du sein, généralement prédominant, ne sont pas rapportés. Le risque de biais liés aux résultats rapportés est considéré comme modéré.

Tableau 19 : grille d'évaluation du risque de biais pour les cancers spécifiques du sexe féminin

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Tantamango-Bartley <i>et al.</i> 2013	Modéré	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Modéré	Elevé

¹³ L'adjectif « féminin » se rapporte au sexe biologique des individus.

- **Concordance des résultats** : Les résultats portant sur une seule étude, la concordance des résultats est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans l'article inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans l'article mais cette cohorte présente un effectif élevé. Le nombre de cas par cancer spécifique du sexe féminin est inconnu. La précision des estimations était généralement modérée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : Il peut être considéré que la population des adventistes du septième jour est peu représentative de la population française.

Tableau 20 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers spécifiques du sexe féminin

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancers spécifiques du sexe féminin	Faible	Non estimable	Élevé	Modérée	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre un régime végétarien, un régime lacto-ovovégétarien, ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancers spécifiques du sexe féminin. Le poids des preuves est non estimable.

3.2.5.6 Cancer de la prostate

La revue systématique a retenu six articles scientifiques publiés entre 1999 et 2016 portant, entre autres, sur la relation entre un régime végétarien et le risque de cancer de la prostate. Tous les articles inclus reposent sur des études prospectives incluant une étude cas-cohorte.

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni (trois articles), aux États-Unis (deux articles) et aux Pays-Bas (un article). Des résultats provenant de la cohorte Epic-Oxford avec des durées de suivi différentes ont été rapportés dans trois articles (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a). Deux articles portent sur deux cohortes différentes incluant des adventistes du septième jour aux États-Unis (Fraser 1999; Tantamango-Bartley *et al.* 2016). Un article rapporte les résultats issus de la cohorte NLCS-MIC provenant des Pays-Bas (Gilsing *et al.* 2016).

Le nombre de participants variait de 11 082 (Gilsing *et al.* 2016) à 63 550 (Key, Appleby, *et al.* 2009a). L'âge des hommes en début d'étude variait de 39 ans en moyenne chez les végétaliens (Key *et al.* 2014) à 68 ans dans la cohorte des AHS-2 (Tantamango-Bartley *et al.* 2016). Le nombre de cas de cancer de la prostate variait de 127 (Fraser 1999) à 1 079 (Tantamango-Bartley *et al.* 2016). L'origine ethnique n'était pas rapportée sauf dans les deux

études conduites aux États-Unis, qui incluait majoritairement des participants « blancs non hispaniques » (Fraser 1999; Tantamango-Bartley *et al.* 2016).

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été déterminés à l'aide d'un FFQ validé dans trois études (Fraser 1999; Gilsing *et al.* 2016; Tantamango-Bartley *et al.* 2016), ou de quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a). Dans les articles portant sur la cohorte Epic-Oxford, selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens avaient maintenu leur régime.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Toutes les articles ont évalué le risque de développer un cancer de la prostate. Les durées de suivi pour les études de cohortes variaient entre 6 ans (Fraser 1999) et 20 ans (Gilsing *et al.* 2016).

Dans la majorité des études, les diagnostics de cancer de la prostate étaient validés par appariement avec la base médico-administrative nationale (*UK National Health Service Central Register, the Netherlands Cancer Registry, the Dutch Pathology Registry and the cause of death registry*) ou à l'aide des dossiers médicaux.

Deux articles ont également évalué le risque de cancer de la prostate de stade avancé (Gilsing *et al.* 2016; Tantamango-Bartley *et al.* 2016).

■ Analyse des résultats

Les trois articles portant sur les données de la cohorte Epic-Oxford, n'ont pas rapporté d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer de la prostate (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a).

Les articles portant sur la cohorte des adventistes du septième jour ont montré qu'un régime végétarien (Fraser 1999) et un régime végétalien (Tantamango-Bartley *et al.* 2016), comparés à un régime incluant de la chair animale, étaient associés à un risque plus faible de cancer de la prostate. Par ailleurs, dans cette dernière étude, après stratification sur l'origine ethnique, les résultats n'étaient significatifs que chez les participants « blancs » (Tantamango-Bartley *et al.* 2016). Dans l'article de Tantamango-Bartley *et al.*, un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, n'était pas associé au risque de cancer de la prostate, même après stratification sur l'origine ethnique (Tantamango-Bartley *et al.* 2016).

Enfin, l'article de Gilsing *et al.* portant sur une cohorte des Pays-Bas n'a pas trouvé d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale et le risque de cancer de la prostate (Gilsing *et al.* 2016).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Tantamango-Bartley *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'âge et la consommation d'alcool. Key *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'âge, les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique. Fraser *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique. De plus, l'exposition au régime était évaluée au moment du

recrutement mais rarement réévaluée en cours de suivi, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart à la consommation (Fraser 1999; Tantamango-Bartley *et al.* 2016). Seul un article a réalisé des analyses en sous-groupes selon l'ancienneté du régime végétarien sans rapporter les résultats (Gilsing *et al.* 2016).

Tableau 21 : Grille d'évaluation du risque de biais pour le cancer de la prostate

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Fraser <i>et al.</i> 1999	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Travis <i>et al.</i> 2008	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2009	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2009a	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Tantamango-Bartley <i>et al.</i> 2016	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Gilsing <i>et al.</i> 2016	Modéré	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Quatre articles présentent des résultats non significatifs et un article chez les adventistes a rapporté qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de cancer de la prostate. La concordance est considérée modérée. Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, les résultats portant sur un seul article, la concordance des résultats est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles mais la majorité rapportent les résultats de cohortes d'effectifs élevés avec plusieurs centaines de cas de cancer de la prostate. La précision des estimations était néanmoins modérée dans plusieurs articles telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : La plupart des populations, régimes végétariens et comparateurs, sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française, sauf probablement ceux portant sur la population des adventistes du septième jour. De même, il peut être considéré que certains régimes végétariens anciens sont également peu représentatifs des régimes végétariens actuels.

Tableau 22 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le cancer de la prostate

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancer de la prostate	Faible	Modérée	Élevé	Modérée	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien ou un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à un risque plus faible de cancer de la prostate. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut que le régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale n'est pas associé au risque de cancer de la prostate. Le poids des preuves est faible.

3.2.5.7 Autres cancers spécifiques du sexe masculin¹⁴

La revue systématique a retenu un seul article publié en 2013 portant sur la relation entre un régime végétarien et le risque de cancers spécifiques du sexe masculins, tels que définis dans la publication de Tantamango-Bartley *et al.*, à savoir les cancers de la prostate, du pénis et des testicules. L'article inclus repose sur une étude prospective (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

■ Caractéristiques des populations étudiées

L'étude a été conduite aux États-Unis auprès de 69 120 adventistes du septième jour dont le recrutement a débuté en 2002 jusqu'en 2007 et dont le suivi moyen était de 4 ans (Tantamango-Bartley *et al.* 2013). L'âge moyen n'était pas rapporté. Le nombre de cas de cancers spécifiques du sexe masculin était de 469 et l'étude incluait une majorité de participants « blancs ».

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été déterminés au moment du recrutement à l'aide d'un FFQ validé mais le régime n'a pas été réévalué au cours du suivi.

■ Évaluation des indicateurs de santé

L'article a regroupé les cancers de la prostate, du pénis et des testicules. Les cas étaient validés par appariement avec les registres des différents états.

■ Analyse des résultats

Cet article n'a pas montré d'association entre un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancers spécifiques du sexe masculin.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs ont ajusté leurs analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion attendus, cependant l'exposition au régime était évaluée au moment du recrutement mais non réévaluée au cours du suivi, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues. Les résultats concernant le cancer de la prostate,

¹⁴ L'adjectif « masculin » se rapporte au sexe biologique des individus concernés par ces cancers.

généralement prédominant, ne sont pas rapportés. Le risque de biais liés aux résultats rapportés est considéré comme modéré.

Tableau 23 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les cancers spécifiques du sexe masculin

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Tantamango-Bartley <i>et al.</i> 2013	Modéré	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Modéré	élevé

- **Concordance des résultats** : Les résultats portant sur une seule étude, la concordance des résultats est non estimable.
- **Caractère direct** : La population, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans l'article inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans cet article mais il portait sur un nombre total de cas élevé. Le nombre de cas par localisation de cancer est inconnu. La précision des estimations était généralement modérée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : Toutefois, il peut être considéré que la population des adventistes du septième jour est peu représentative de la population française.

Tableau 24 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers spécifiques du sexe masculin

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancers spécifiques du sexe masculin	Faible	Non estimable	Élevé	Modérée	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre un régime végétarien, un régime lacto-ovovégétarien, ou un régime végétalien, comparés à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancers spécifiques du sexe masculin. Le poids des preuves est non estimable.

3.2.5.8 Cancer du poumon

La revue systématique a retenu cinq articles scientifiques publiés entre 1999 et 2016 portant sur la relation entre un régime végétarien et le risque de cancer du poumon et des voies respiratoires. Tous les articles inclus reposent sur des études prospectives (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni (trois articles), aux États-Unis (un article) et aux Pays-Bas (un article). Des résultats provenant de la cohorte Epic-Oxford avec des durées de suivi différentes ont été rapportés dans trois articles (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a). Un article porte sur une cohorte des adventistes du septième jour aux États-Unis (Fraser 1999). Un article porte sur la cohorte NLCS-MIC aux Pays-Bas (Gilsing *et al.* 2016).

Le nombre de participants variait de 11 082 (Gilsing *et al.* 2016) à 63 550 (Key, Appleby, *et al.* 2009a). L'âge des participants en début d'étude variait entre 35 ans (médiane) chez les femmes végétariennes de la cohorte Epic-Oxford (Key, Appleby, *et al.* 2009a) et 62 ans en moyenne dans la cohorte NLCS-MIC (Gilsing *et al.* 2016). Le nombre de cas de cancer du poumon et des voies respiratoires variait de 45 (Fraser 1999) à 279 (Gilsing *et al.* 2016). L'origine ethnique n'était pas rapportée sauf dans l'étude conduite aux États-Unis, qui incluait majoritairement des participants « blancs non hispaniques » (Fraser 1999).

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été déterminés à l'aide d'un FFQ validé dans la majorité des études, à l'exception de la cohorte Epic-Oxford dans laquelle ils étaient déterminés par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs. Dans les articles portant sur la cohorte Epic-Oxford, selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Toutes les études ont rapporté une estimation du risque de développer un cancer du poumon. Les durées de suivi pour les études de cohortes variaient de 6 ans (Fraser 1999) à 20 ans (Gilsing *et al.* 2016).

Les diagnostics de cancer du poumon étaient validés par appariement avec les bases médico-administrative nationale (*UK National Health Service Central Register, the Netherlands Cancer Registry, the Dutch Pathology Registry and the cause of death registry*), à l'aide des dossiers médicaux ou grâce aux registres des différents États.

■ Analyse des résultats

Les trois articles rapportant les résultats de la cohorte Epic-Oxford n'ont pas observé d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer du poumon (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a).

L'article portant sur des adventistes du septième jour n'a pas montré d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer du poumon (Fraser 1999).

Enfin, l'article de Gilsing *et al.* portant sur la cohorte NLCS-MIC n'a pas non plus observé d'association significative entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer du poumon (Gilsing *et al.* 2016).

Aucun article ne présentait de résultats portant sur le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien seuls.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Key *et al.* présentent des résultats non ajustés sur les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique. Fraser *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique. De plus, l'exposition au régime était évaluée au moment du recrutement mais rarement réévaluée en cours de suivi, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues (Fraser 1999; Gilsing *et al.* 2016). Seul un article a indiqué prendre en compte l'ancienneté du régime végétarien (Gilsing *et al.* 2016).

Tableau 25 : Grille d'évaluation du risque de biais pour le cancer du poumon

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Fraser <i>et al.</i> 1999	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2009	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2009a	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Gilsing <i>et al.</i> 2016	Modéré	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : L'ensemble des résultats rapportés comparant le risque lié au suivi d'un régime végétarien et le risque lié au suivi d'un régime incluant de la chair animale sont non significatifs. Étant donnée la non significativité des résultats, leur direction et la taille de l'effet ne sont pas discutées, mais l'ensemble des résultats sont concordants dans leur non significativité.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles mais la majorité rapportent les résultats de cohortes d'effectifs élevés avec plusieurs centaines de cas de cancer du poumon. La précision des estimations était généralement faible telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : La plupart des populations, régimes végétariens et comparateurs, sont tels que les résultats rapportés dans les articles inclus sont généralisables à la population française, sauf probablement ceux reposant sur la population des adventistes du septième jour. De même, il peut être considéré que certains régimes végétariens anciens sont également peu représentatifs des régimes végétariens actuels.

Tableau 26 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le cancer du poumon

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancer du poumon	Faible	Élevée	Élevé	Faible	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, n'est pas associé au risque de cancer du poumon. Le poids des preuves est faible.

Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.2.5.9 Cancers des « voies respiratoires et des organes intrathoraciques »

La revue systématique a retenu un article scientifique publié en 2013 portant notamment sur la relation entre un régime végétarien et le risque de cancer des « voies respiratoires et organes intra-thoraciques ». L'article inclus repose sur une étude prospective (cf. tableaux d'extraction en annexe).

■ Caractéristiques des populations étudiées

L'étude a été conduite aux États-Unis et porte sur des adventistes du septième jour (AHS-2) (Tantamango-Bartley *et al.* 2013). Le nombre de participants était de 69 120. L'âge moyen n'était pas rapporté. Le nombre de cas de cancers des voies respiratoires était de 152 et l'étude incluait une majorité de participants « blancs non hispaniques ».

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été déterminés à l'aide d'un FFQ validé auto-administré en début d'étude. Le régime n'a pas été réévalué au cours du suivi.

■ Évaluation des indicateurs de santé

L'article a évalué le risque de cancer des voies respiratoires et organes intrathoraciques incluant la cavité nasale, l'oreille moyenne¹⁵, le larynx, la trachée, les bronches, le poumon, le cœur, le médiastin et la plèvre.

■ Analyse des résultats

L'article n'a pas montré d'association entre un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer « des voies respiratoires et des organes intrathoraciques ».

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs ont ajusté leurs analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés, cependant l'exposition au régime était évaluée au moment du recrutement mais non réévaluée en cours de suivi, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues. Les résultats concernant le cancer du poumon,

¹⁵ L'oreille moyenne, bien que n'étant ni une voie respiratoire, ni un organe thoracique, est intégrée dans l'étude. Le regroupement des cancers étudiés est donc désigné entre guillemets.

généralement prédominant, ne sont pas rapportés. Le risque de biais liés aux résultats rapportés est considéré comme modéré.

Tableau 27 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les cancers des voies respiratoires et organes intrathoraciques

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Tantamango-Bartley <i>et al.</i> 2013	Modéré	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Modéré	Elevé

- **Concordance des résultats** : Les résultats portant sur une seule étude, la concordance des résultats est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans l'article inclus.
- **Précision** : Le nombre de cas par localisation de cancer des voies respiratoires et organes intrathoraciques est inconnu. La précision des estimations était généralement faible telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : Il peut être considéré que la population des adventistes du septième jour est telle que les résultats rapportés dans l'article inclus sont peu généralisables à la population française.

Tableau 28 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers des voies respiratoires et des organes intrathoraciques

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancers des voies respiratoires et organes intrathoraciques	Faible	Non estimable	Élevé	Faible	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancers « des voies respiratoires et organes intrathoraciques ». Le poids des preuves est non estimable.

3.2.5.10 Cancers colorectal, du côlon ou du rectum

La revue systématique a retenu huit articles scientifiques publiés entre 1999 et 2018 portant notamment sur la relation entre un régime végétarien et le risque de cancer colorectal, du côlon ou du rectum. Tous les articles inclus reposent sur des études prospectives.

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni (cinq articles), aux États-Unis (deux articles) et aux Pays-Bas (un article). Les résultats provenant de la cohorte de l'OVS et l'*United Kingdom Women's Cohort Study* (UKWCS) ont été rapportés dans deux articles (Rada-Fernandez de Jauregui *et al.* 2018; Sanjoaquin *et al.* 2004). Les résultats provenant de la cohorte Epic-Oxford avec des durées de suivi différentes ont été rapportés dans trois articles (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a). Deux articles portent sur deux cohortes différentes incluant des adventistes du septième jour aux États-Unis (Fraser 1999; Orlich *et al.* 2015). Un article rapporte les résultats de la cohorte NLCS-MIC provenant des Pays-Bas (Gilsing *et al.* 2015).

Le nombre de participants variait de 10 210 (Gilsing *et al.* 2015) à 77 659 (Orlich *et al.* 2015). L'âge des participants en début d'étude variait de 33 ans (moyenne chez les femmes de la cohorte de l'OVS (Sanjoaquin *et al.* 2004) à environ 60 ans (médiane dans l'ensemble de la cohorte AHS-2 (Orlich *et al.* 2015). Le nombre de cas de cancer colorectal variait de 95 (Sanjoaquin *et al.* 2004) à 579 (Key *et al.* 2014). L'origine ethnique n'était pas rapportée sauf dans les deux études conduites aux États-Unis, qui incluaient majoritairement des participants « blancs non hispaniques » (Fraser 1999; Orlich *et al.* 2015).

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été déterminés à l'aide d'un FFQ validé dans la majorité des études, à l'exception de la cohorte Epic-Oxford dans laquelle ils étaient déterminés par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs. Une étude a déterminé le régime végétarien en combinant les réponses à un questionnaire posant directement la question de la pratique du végétarisme et un FFQ validé (Rada-Fernandez de Jauregui *et al.* 2018). Dans l'étude reposant sur la cohorte Epic-Oxford, selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Sept articles ont évalué le risque de développer un cancer colorectal sans distinction de localisation (Gilsing *et al.* 2015; Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a; Orlich *et al.* 2015; Rada-Fernandez de Jauregui *et al.* 2018; Sanjoaquin *et al.* 2004).

Cinq articles ont évalué le risque de développer un cancer du côlon (Fraser 1999; Gilsing *et al.* 2015; Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Rada-Fernandez de Jauregui *et al.* 2018) dont un qui a analysé plus spécifiquement le risque de cancer du côlon proximal et distal (Rada-Fernandez de Jauregui *et al.* 2018).

Quatre articles ont évalué le risque de développer un cancer du rectum (Gilsing *et al.* 2015; Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Rada-Fernandez de Jauregui *et al.* 2018).

Les durées de suivi pour les études de cohortes variaient de 6 ans (Fraser 1999) à 20 ans (Gilsing *et al.* 2015).

Dans la majorité des études, les diagnostics de cancer étaient validés par appariement avec la base médico-administrative nationale (*Thames and West Midlands population-based cancer registries, UK National Health Service Central Register, Netherlands Cancer Registry, the Dutch Pathology Registry and the cause of death registry*) ou à l'aide des dossiers médicaux.

■ Analyse des résultats

Les articles rapportant les résultats de la cohorte de l'OVS et de l'UKWCS n'ont pas observé d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer colorectal, du côlon (distal et proximal) et du rectum (Rada-Fernandez de Jauregui *et al.* 2018; Sanjoaquin *et al.* 2004).

L'article de Key *et al.* portant sur la cohorte Epic-Oxford a montré en 2009 qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus élevé de cancer colorectal (Key, Appleby, *et al.* 2009a). Cette association n'était néanmoins pas significative dans les articles publiés en 2009 et 2014, combinant les cohortes OVS et Epic-Oxford (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). L'ensemble des autres résultats étaient non significatifs (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009).

L'article portant sur la première cohorte des adventistes du septième jour a montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de cancer du côlon (Fraser 1999). L'article portant sur la deuxième cohorte des adventistes du septième jour n'a pas montré d'association avec le risque de cancer colorectal ni pour le régime lacto-ovovégétarien ni pour le régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale (Orlich *et al.* 2015).

L'article de Gilsing *et al.* portant sur une cohorte des Pays-Bas n'a également pas observé d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer colorectal, du côlon ou du rectum (Gilsing *et al.* 2015).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Key *et al.* présentent des résultats non ajustés sur les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique. Fraser *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique. Rada-Fernandez De Jauregui *et al.* présentent des résultats non ajustés sur la consommation d'alcool. De plus, l'exposition au régime était évaluée au moment du recrutement mais rarement réévaluée en cours de suivi ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues. Seule une étude a indiqué prendre en compte l'ancienneté du régime végétarien (Key *et al.* 2014).

Tableau 29 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les cancers colorectal, du côlon ou du rectum

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Fraser <i>et al.</i> 1999	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Sanjoaquin <i>et al.</i> 2004	Élevé	Modéré	Modéré	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2009	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

Key <i>et al.</i> 2009a	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Orlich <i>et al.</i> 2015	Modéré	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Gilsing <i>et al.</i> 2015	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Rada-Fernandez de Jauregui <i>et al.</i> 2018	Élevé	Modéré	Élevé	Pas d'information	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : La plupart des résultats rapportés comparant le risque lié à un régime végétarien à un régime incluant de la chair animale sont non significatifs. Les deux résultats significatifs sont contradictoires. Pour le régime végétalien et lacto-ovovégétarien, les résultats portant sur un seul article, la concordance des résultats est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles mais la majorité rapportent les résultats de cohortes d'effectif élevé avec plusieurs centaines de cas de cancer du côlon, colorectal et du rectum. La précision des estimations était généralement modérée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : La plupart des populations, régimes végétariens et comparateurs, sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française, sauf probablement ceux reposant sur la population des adventistes du septième jour. De même, il peut être considéré que certains régimes végétariens anciens sont également peu représentatifs des régimes végétariens actuels.

Tableau 30 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers colorectal, du côlon ou du rectum

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancer colorectal, du côlon ou du rectum	Faible	Faible	Élevé	Modérée	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, un régime lacto-ovovégétarien, ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, n'est pas associé au risque de cancer colorectal, du côlon ou du rectum. Le poids des preuves est faible.

3.2.5.11 Cancer du tractus gastro-intestinal

Le revue systématique a retenu trois articles scientifiques publiés entre 2009 et 2014 sur la relation entre un régime végétarien et le risque de cancers du tractus gastro-intestinal. Tous les articles inclus reposent sur des études prospectives (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni (deux articles rapportant les résultats de la cohorte Epic-Oxford) et aux États-Unis (un article rapportant les résultats de la cohorte des adventistes du septième jour).

Le nombre de participants variait de 61 566 (Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009) à 69 120 participants (Tantamango-Bartley *et al.* 2013). L'âge moyen n'était pas rapporté dans les études américaines mais celui des participants de la cohorte Epic-Oxford variait de 35 ans chez les végétariennes à 49 ans chez les participants suivant un régime incluant de la chair animale (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). Le nombre de cas de cancers gastro-intestinaux allait de 78 pour le cancer du tractus gastro-intestinal supérieur (Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009) à 426 pour l'ensemble des cancers gastro-intestinaux (Tantamango-Bartley *et al.* 2013). L'origine ethnique n'était pas rapportée sauf dans l'étude conduite aux États-Unis qui incluait une majorité de participants « blancs non hispaniques » (Tantamango-Bartley *et al.* 2013).

■ Exposition et comparateur : régime végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été déterminés à l'aide d'un FFQ validé dans les études chez les adventistes du septième jour (Tantamango-Bartley *et al.* 2013). Les articles rapportant les résultats de la cohorte Epic-Oxford ont déterminé le végétarisme par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). Dans les articles portant sur la cohorte Epic-Oxford, selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime.

■ Évaluation des indicateurs de santé

L'article Tantamango-Bartley *et al.* a regroupé sous le terme « cancers du tractus gastro-intestinal », les cancers de l'œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, foie et voies biliaires, vésicule biliaire, voies biliaires seules, et pancréas (Tantamango-Bartley *et al.* 2013). Les articles de Key *et al.* ont évalué le risque de cancer du tractus gastro-intestinal supérieur (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). Les diagnostics de cancer étaient validés par appariement avec la base médico-administrative nationale (*UK National Health Service Central Register*) et les registres des différents États.

■ Analyse des résultats

L'article portant sur la deuxième cohorte des adventistes du septième jour (AHS-2) a montré qu'un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de cancer du tractus gastro-intestinal (Tantamango-Bartley *et al.* 2013). En revanche, cet article n'a pas observé d'association entre un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer du tractus gastro-intestinal (Tantamango-Bartley *et al.* 2013).

Les articles de Key *et al.* n'ont pas montré d'association significative entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer du tractus gastro-intestinal supérieur (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas tous ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Key *et al.* présentent des résultats non ajustés sur les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique. Les résultats concernant le cancer du côlon dans l'article de Tantamango-Bartley *et al.*, généralement prédominant, ne sont pas rapportés. De plus, l'exposition au régime était évaluée au moment du recrutement mais n'était pas réévaluée en cours de suivi, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues. De même, dans l'article de Key *et al.*, les cancers du tractus gastro-intestinal supérieur ne sont pas détaillés.

Tableau 31 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les cancer du tractus gastro-intestinal

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Key <i>et al.</i> 2009	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Tantamango-Bartley <i>et al.</i> 2013	Modéré	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Modéré	Modéré
Key <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Pour le régime végétarien, les résultats portant sur une seule cohorte, la concordance des résultats est non estimable. Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, les résultats portant également sur un seul article, la concordance des résultats est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles mais la majorité rapportent les résultats de cohortes d'effectif élevé avec plusieurs centaines de cas du tractus gastro-intestinal. La précision des estimations était généralement modérée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : La plupart des populations, régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française, sauf probablement ceux reposant sur la population des adventistes du septième jour.

Tableau 32 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers du tractus gastro-intestinal

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancer du tractus gastro-intestinal	Faible	Non estimable	Élevé	Modérée	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre un régime végétarien, un régime lacto-ovovégétarien, ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancers du tractus gastro-intestinal. Le poids des preuves est non estimable.

3.2.5.12 Cancer de l'estomac

La revue systématique a retenu deux articles scientifiques portant sur la même cohorte, publiés en 2009 et 2014, évaluant la relation entre un régime végétarien et le risque de cancer de l'estomac (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni et rapportent les résultats issus de la cohorte Epic-Oxford (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009).

L'article publié en 2014 incluait 61 647 participants (Key *et al.* 2014) et celui publié en 2009 incluait 61 566 participants (Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). L'âge variait de 35 ans (médiane chez les végétariennes) à 49 ans (moyenne chez les participants suivant un régime incluant de la chair animale) (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). Le nombre de cas de cancers de l'estomac était de 49 en 2009 (Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009) et de 70 en 2014 (Key *et al.* 2014). L'origine ethnique n'était pas rapportée.

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été déterminés par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). Selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Les deux articles ont évalué le risque de cancer de l'estomac. Les diagnostics des cancers étaient validés par appariement avec la base médico-administrative nationale (*UK National Health Service Central Register*) (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009).

■ Analyse des résultats

Les deux articles ont montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de cancer de l'estomac (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009).

Aucun article ne présentait de résultats concernant le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétariens isolément.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Key *et al.* présentent des résultats non ajustés sur les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique.

Tableau 33 : Grille d'évaluation du risque de biais pour le cancer de l'estomac

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Key <i>et al.</i> 2009	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Les résultats étant issus d'une seule étude, la concordance des résultats est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés mais la cohorte, bien que d'effectif élevé, ne présentait que 70 cas de cancer de l'estomac. La précision des estimations était généralement élevée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : La population, les régimes végétariens et le comparateur, ainsi que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française.

Tableau 34 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le cancer de l'estomac

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancer de l'estomac	Faible	Non estimable	Élevé	Modérée	Élevé

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, est associé à un risque plus faible de cancer de l'estomac. Le poids des preuves est faible.

Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.2.5.13 Cancers des voies urinaires

La revue systématique a retenu trois articles scientifiques publiés entre 2009 et 2014 sur la relation entre un régime végétarien et le risque de cancers des voies urinaires. Tous les articles inclus reposent sur des études prospectives (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni (deux articles) et aux États-Unis (un article). Deux articles portent sur la cohorte Epic-Oxford avec des durées de suivi différentes (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009), et un article porte sur la cohorte des adventistes du septième jour aux États-Unis (Tantamango-Bartley *et al.* 2013).

Le nombre de participants variait de 61 566 (Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009) à 69 120 (Tantamango-Bartley *et al.* 2013). L'âge moyen n'était pas rapporté dans les études américaines mais celui de la cohorte Epic-Oxford variait entre 35 ans (médiane chez les végétariennes) à 49 ans (moyenne chez les participants suivant un régime incluant de la chair animale) (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). Le nombre de cas de cancers variait de 50 pour le cancer des reins (Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009) à 159 pour l'ensemble des cancers des voies urinaires (Tantamango-Bartley *et al.* 2013). L'origine ethnique n'était rapportée que dans l'étude conduite aux États-Unis qui incluait une majorité de participants « blancs » (Tantamango-Bartley *et al.* 2013).

■ Exposition et comparateur : régime végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été déterminés à l'aide d'un FFQ validé dans l'étude chez les adventistes du septième jour (Tantamango-Bartley *et al.* 2013). Les articles rapportant les résultats de la cohorte Epic-Oxford ont déterminé le régime végétarien par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). Dans les articles portant sur la cohorte Epic-Oxford, selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime.

■ Évaluation des indicateurs de santé

L'article de Tantamango-Bartley *et al.* a regroupé sous le terme cancers des voies urinaires, les cancers du bassin, de l'uretère, du rein et de la vessie et les cas étaient validés par les registres des différents États (Tantamango-Bartley *et al.* 2013). Les articles de Key *et al.* (2009 et 2014) ont évalué le risque de cancer de la vessie et des reins. Les diagnostics des cancers étaient validés par appariement avec la base médico-administrative nationale (*UK National Health Service Central Register*).

■ Analyse des résultats

L'article portant sur la deuxième cohorte des adventistes du septième jour (AHS-2) n'a pas montré d'association entre un régime lacto-ovovégétarien, ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancers des voies urinaires (Tantamango-Bartley *et al.* 2013).

L'article de Key *et al.* de 2009 a montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de cancer de la vessie ; ce n'était plus le cas dans l'étude publiée en 2014 auprès de la même cohorte, mais avec un suivi plus long (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). Ainsi, les résultats de l'étude de 2014 tendent à infirmer les résultats de 2009.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Key *et al.* présentent des résultats non ajustés sur les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique. De plus, l'exposition au régime était évaluée au moment du recrutement mais pas réévaluée en cours de suivi, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues.

Tableau 35 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les cancers des voies urinaires

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Key <i>et al.</i> 2009	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Tantamango-Bartley <i>et al.</i> 2013	Modéré	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Modéré	Modéré
Key <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Pour chaque exposition, les résultats portant sur une seule étude, la concordance des résultats est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles mais la majorité rapportent les résultats de cohortes d'effectif élevé, le nombre de cas étant faible la précision est considérée modérée. La précision des estimations était généralement modérée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : La plupart des populations, régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les articles inclus sont généralisables à la population française, sauf probablement ceux reposant sur la population des adventistes du septième jour.

Tableau 36 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers des voies urinaires

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancer des voies urinaires	Faible	Non estimable	Élevé	Modérée	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, n'est pas associé au risque de cancer des voies urinaires. Le poids des preuves est faible.

3.2.5.14 Cancers hématologiques

La revue systématique a retenu deux articles scientifiques portant sur la même cohorte prospective publiés en 2009 et 2014 évaluant la relation entre un régime végétarien et le risque de cancers hématologiques (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni et rapportent les résultats de la cohorte Epic-Oxford (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009).

L'article publié en 2014 incluait 61 647 participants (Key *et al.* 2014) et l'article publié en 2009 61 566 participants (Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). L'âge variait de 35 ans (médiane) chez les végétariens à 49 ans (moyenne) chez les participants suivant un régime incluant de la chair animale (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). Le nombre de cas de cancers hématologiques variait de 65 pour les myélomes multiples à 412 pour les cancers des tissus lymphatiques et hématopoïétique (Key *et al.* 2014). L'origine ethnique n'était pas rapportée.

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes étaient déterminés par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs. Selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009).

■ Évaluation des indicateurs de santé

Les deux articles ont évalué le risque de cancers hématologiques, c'est-à-dire les cancers des tissus lymphatiques/hématopoïétiques, les lymphomes non hodgkiniens, les myélomes multiples et les leucémies. Les diagnostics des cancers étaient validés par appariement avec la base médico-administrative nationale (UK National Health Service Central Register) (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009).

■ Analyse des résultats

L'article de Key *et al.* a montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de cancer des tissus lymphatiques et hématopoïétiques, de lymphome non hodgkiniens et de myélome multiple (Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009). Au près de la même cohorte mais avec un suivi plus long, les mêmes associations ont été retrouvées, sauf pour le moindre risque de lymphome non hodgkinien, pour lequel les résultats n'étaient plus significatifs (Key *et al.* 2014).

Aucune étude ne présentait de résultats concernant le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien seuls.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Key *et al.* présentent des résultats non ajustés sur les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique.

Tableau 37 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les cancers hématologiques

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Écarts aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Key <i>et al.</i> 2009	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Les résultats étant issus d'une seule étude, la concordance des résultats est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles mais cette cohorte présente un effectif élevé et selon les cancers du sang, il y a des centaines de cas. La précision des estimations était généralement modérée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : La population, les régimes végétariens et le comparateur sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française.

Tableau 38 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers hématologiques

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancers hématologiques	Faible	Non estimable	Élevé	Modérée	Élevé

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, est associé à un risque plus faible de cancers hématologiques. Le poids des preuves est faible.

Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.2.5.15 Cancers toutes localisations

La revue systématique a retenu quatre articles scientifiques publiés entre 2009 et 2014 sur la relation entre un régime végétarien et le risque de cancers toutes localisations. Tous les articles inclus reposent sur des études prospectives (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni (trois articles) et aux États-Unis (un article). Trois articles rapportent des résultats provenant de la cohorte Epic-Oxford avec des durées de suivi différentes (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a), et un article porte sur les données de la seconde cohorte des adventistes du septième jour aux États-Unis (AHS-2) (Tantamango-Bartley *et al.* 2013).

Le nombre de participants variait de 61 566 (Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009) à 69 120 participants (Tantamango-Bartley *et al.* 2013). L'âge moyen n'était pas rapporté dans les études américaines mais celui de la cohorte Epic-Oxford variait de 35 ans (médiane) chez les végétariens à 49 ans (moyenne) chez les participants suivant un régime incluant de la chair animale (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a). Le nombre de cas de cancer variait de 2 939 pour l'ensemble des cancers dans la cohorte AHS-2 (Tantamango-Bartley *et al.* 2013) à 5 414 dans la cohorte Epic-Oxford (Key, Appleby, *et al.* 2009a). L'origine ethnique n'était rapportée que dans l'étude conduite aux

États-Unis qui incluait une majorité de participants issus de populations « blanches » (Tantamango-Bartley *et al.* 2013).

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été déterminés à l'aide d'un FFQ validé dans l'article portant sur les adventistes du septième jour (Tantamango-Bartley *et al.* 2013). Les articles rapportant les résultats de la cohorte Epic-Oxford ont déterminé les différents types de régimes par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a). Dans les articles portant sur la cohorte Epic-Oxford, selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime.

■ Évaluation des indicateurs de santé

L'ensemble des articles ont évalué le risque pour toutes les localisations de cancers. Dans les articles de Key *et al.*, les diagnostics des cancers étaient validés par appariement avec la base médico-administrative nationale (*UK National Health Service Central Register*). Dans l'article de Tantamango-Bartley, les cas étaient validés avec les registres des différents états (Tantamango-Bartley *et al.* 2013).

■ Analyse des résultats

Les trois articles de Key *et al.* ont montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de cancer toutes localisations confondues (Key *et al.* 2014; Key, Appleby, Spencer, Travis, Allen, *et al.* 2009; Key, Appleby, *et al.* 2009a).

L'article portant sur la deuxième cohorte des adventistes du septième jour (AHS-2) a également montré qu'un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de cancers toutes localisations. Le résultat n'était pas significatif pour le régime lacto-ovovégétariens (Tantamango-Bartley *et al.* 2013).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Key *et al.* présentent des résultats non ajustés sur les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique. De plus, l'exposition au régime était évaluée au moment du recrutement mais rarement réévaluée en cours de suivi, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues.

Tableau 39 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les cancers toutes localisations

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Key <i>et al.</i> 2009	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2009a	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

Tantamango-Bartley <i>et al.</i> 2013	Modéré	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Modéré	Modéré
Key <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Un article présente des résultats non significatifs et deux articles provenant de la même cohorte ont rapporté qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de cancers toutes localisations confondues. La concordance est considérée modérée. Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, les résultats portant sur une seule étude, la concordance des résultats est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles mais la majorité rapportent les résultats de cohortes d'effectif élevé avec plusieurs milliers de cas de cancers. La précision des estimations était généralement élevée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : La plupart des populations, régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les articles inclus sont généralisables à la population française, sauf probablement ceux reposant sur la population des adventistes du septième jour.

Tableau 40 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les cancers toutes localisations

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Cancers toutes localisations	Faible	Modérée	Élevé	Élevée	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à un risque plus faible de cancers toutes localisations confondues. Le poids des preuves est faible.

Il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre un régime lacto-ovovégétarien et un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale et le risque de cancers toutes localisations. Le poids des preuves est non estimable.

3.2.6 Santé ostéo-articulaire

La revue systématique a retenu trois articles scientifiques publiés entre 1994 et 2008 portant sur la relation entre un régime végétarien et la santé ostéo-articulaire. Tous les articles inclus reposent sur des études de cohortes prospectives (cf. tableaux d'extraction en annexe).

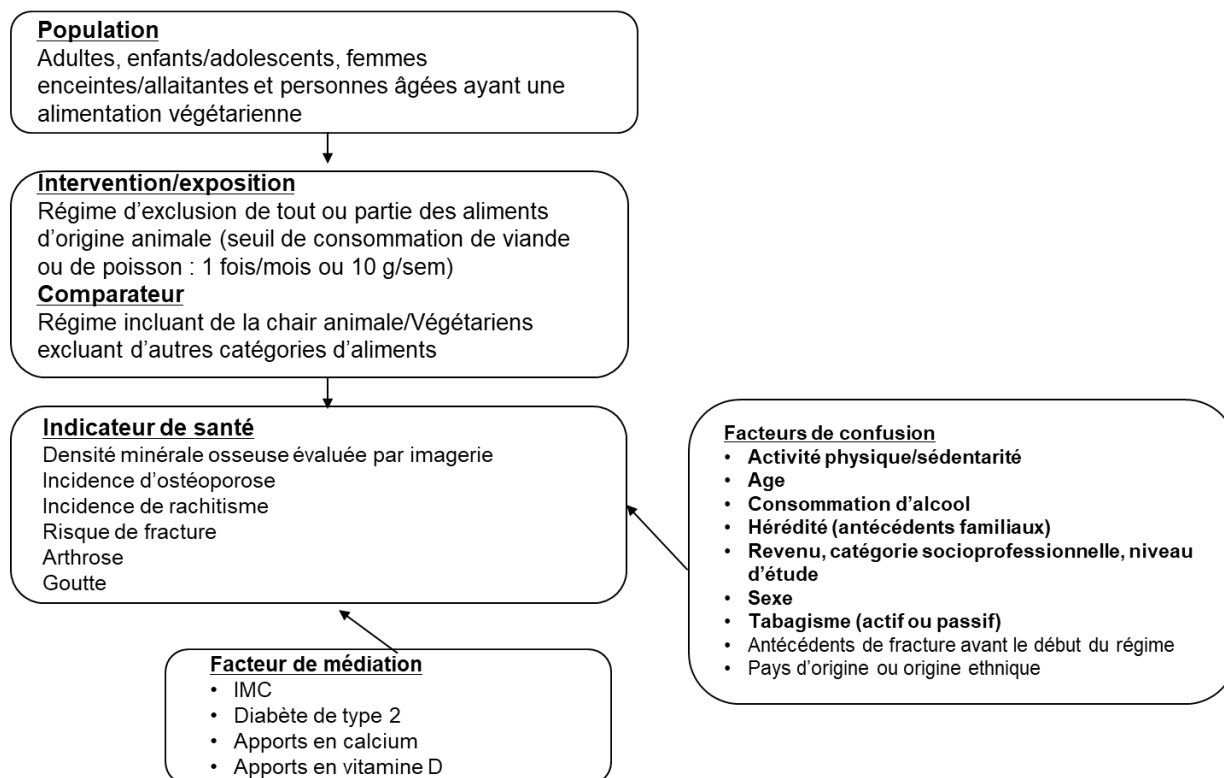


Figure 9 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparés à un régime incluant de la chair animale et la santé ostéo-articulaire. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni (un article), au Canada et aux États-Unis (un article) et aux États-Unis (un article). L'article britannique correspond à des analyses de données issues de la cohorte Epic-Oxford (P. Appleby *et al.* 2007). Les articles nord-américains correspondent à des analyses de données issues de la cohorte AHS-1 (Reed *et al.* 1994) et d'une cohorte incluant des participants de l'AHS-1 et de l'AHS-2 (Thorpe *et al.* 2008).

Le nombre de participants variait de 189 femmes dans l'analyse de données issues de la cohorte AHS-1 (Reed *et al.* 1994) à 34 696 participants (7 947 hommes et 26 749 femmes) dans l'analyse de données issues de la cohorte Epic-Oxford (P. Appleby *et al.* 2007). L'âge moyen à l'inclusion variait de 47 ans dans la cohorte Epic-Oxford à 76 ans dans la cohorte AHS-1. Il n'était pas rapporté dans le troisième article (Thorpe *et al.* 2008). L'origine ethnique des participants n'était rapportée que dans les articles portant sur les cohortes AHS-1 et AHS-2 et incluait exclusivement des participants « blancs non hispaniques » (Reed *et al.* 1994; Thorpe *et al.* 2008).

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Dans les cohortes américaines AHS-1 et AHS-2, le régime végétarien a été déterminé à l'aide d'un FFQ auto-administré (Reed *et al.* 1994; Thorpe *et al.* 2008).

Dans la cohorte britannique Epic-Oxford, le régime végétarien était identifié par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs (P. Appleby *et al.* 2007).

Le suivi du régime n'a pas été rapporté dans les études américaines. L'étude britannique a réévalué le régime au cours du suivi sans présenter les résultats.

L'ancienneté du régime n'était rapportée dans aucun des articles.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Dans l'article portant sur la cohorte AHS-1, la densité minérale osseuse était mesurée par absorptiométrie à l'inclusion puis après 5 ans de suivi (Reed *et al.* 1994).

Dans l'article portant sur les cohortes AHS-1 et AHS-2, l'incidence de fractures du poignet survenues depuis l'inclusion (1976), et dues à un traumatisme mineur à partir de 35 ans, était déterminée à partir de leur auto-déclaration dans le questionnaire de suivi (Thorpe *et al.* 2008).

Dans l'article portant sur la cohorte Epic-Oxford, l'incidence des fractures sur une période de 6 ans suivant l'inclusion était déterminée à partir de leur auto-déclaration dans le questionnaire de suivi (P. Appleby *et al.* 2007).

■ Analyse des résultats

Les résultats issus de la cohorte AHS-1 n'ont pas montré de différence de variation de densité minérale osseuse au cours du suivi, ni de densité minérale osseuse à l'issue du suivi, entre les femmes suivant un régime végétarien et les femmes suivant un régime incluant de la chair animale (Reed *et al.* 1994).

Les résultats issus de la cohorte Epic-Oxford ont montré qu'un régime végétalien était associé à un risque plus élevé de fracture comparativement à un régime incluant de la chair animale. Cette association disparaissait après ajustement sur les apports énergétiques et en calcium. Aucune association n'a été identifiée chez les lacto-ovovégétariens comparativement aux non végétariens. Il n'y avait pas non plus d'association lorsque seuls les participants consommant plus de 525 mg de calcium par jour étaient considérés (ce qui correspond au besoin nutritionnel moyen britannique de l'époque) (P. Appleby *et al.* 2007).

Les résultats issus des cohortes AHS-1 et AHS-2 ont montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale (plus de 4 fois par semaine), était associé à un risque plus élevé de fractures du poignet (Thorpe *et al.* 2008).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Reed *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux, les indicateurs de position socio-économique et le tabagisme. Appleby *et al.* présentent des résultats non ajustés sur les antécédents familiaux. Thorpe *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'âge, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux et le tabagisme. De plus, l'IMC et les apports en calcium pouvant être considéré comme des médiateurs potentiels, l'ajustement sur ces facteurs peut tendre à sous-estimer la force de l'association des régimes végétariens avec le risque sur la santé osseuse, car les participants végétariens ont en moyenne un IMC et des apports en calcium plus bas que les autres participants dans la plupart des cohortes. Par ailleurs, dans l'article de Reed *et al.*, le taux d'attrition était de 51 % et les causes éventuelles de sortie d'étude

ne sont pas rapportées et pourraient être liées à l'association étudiée. Enfin, les fractures par fragilité osseuse n'ont pas été distinguées des autres types de fracture.

Tableau 41 : grille d'évaluation du risque de biais pour la santé ostéo-articulaire

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Reed <i>et al.</i> 1994	Élevé	Modéré	Élevé	Faible	Faible	Faible	Faible
Appleby <i>et al.</i> 2007	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Thorpe <i>et al.</i> 2008	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Modéré	Faible

- **Concordance des résultats** : Pour la densité minérale osseuse, les résultats ne portant que sur une seule étude, la concordance est non estimable. Pour le risque de fractures, la concordance des résultats est faible.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les études. La précision des estimations dans les études de cohorte était généralement élevée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance. Néanmoins, l'article de Reeds *et al.* ne portait que sur 189 sujets conduisant à une faible précision (Reed *et al.* 1994).
- **Caractère généralisable** : Dans l'étude Epic-Oxford, la population, les régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française. Il est peut être considéré que la population des adventistes du septième jour (AHS-1 et AHS-2) est peu représentative de la population française, de même que certains régimes végétariens anciens sont également peu représentatifs des régimes végétariens actuels.

Tableau 42 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour la santé ostéo-articulaire

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Santé ostéo-articulaire	Faible	Faible	Élevé	Élevée (fractures) Modérée (DMO)	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à un risque plus élevé de fractures. Le poids des preuves est faible. Néanmoins, un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, n'est pas associé au risque accru de fractures. Le poids des preuves est faible. Un régime végétalien

comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à un risque plus élevé de fractures. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et la densité minérale osseuse ; le poids des preuves est non estimable. Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.2.7 Maladies ophtalmologiques

La revue systématique a retenu deux articles scientifiques publiés en 1998 et 2011, portant sur la relation entre un régime végétarien et les maladies ophtalmologiques. Les articles inclus reposent sur une étude cas-témoins et une étude de cohorte prospective (cf. tableaux d'extraction en annexe).

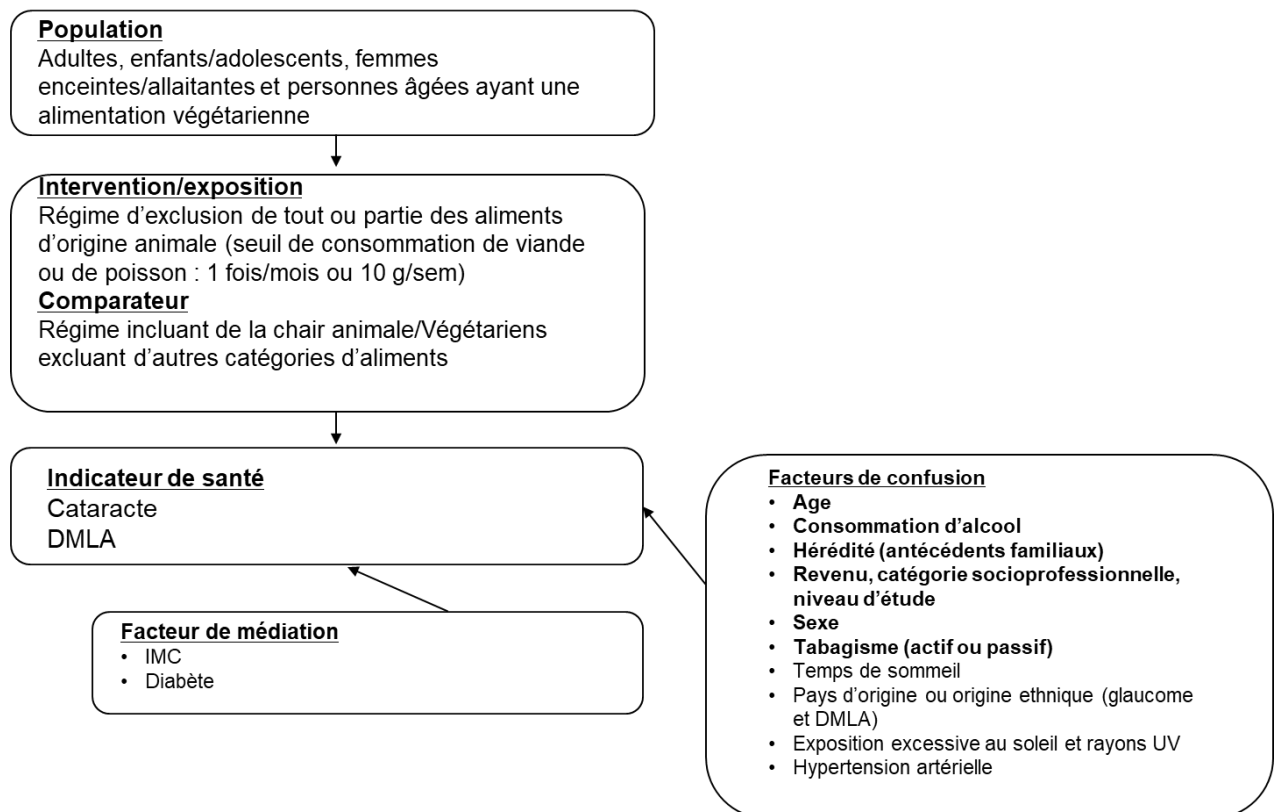


Figure 10 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparés à un régime incluant de la chair animale et les maladies ophtalmologiques. Les facteurs de confusion clé sont indiqués en gras.

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les deux études ont été conduites au Royaume-Uni : l'un des articles porte sur une étude cas-témoins (Evans *et al.* 1998) et l'autre repose sur les données de la cohorte Epic-Oxford (P.N. Appleby, Allen et Key 2011).

Le nombre de participants était de 409 dans l'analyse de l'étude cas-témoins (Evans *et al.* 1998) et 27 670 dans l'analyse de données issues de la cohorte Epic-Oxford (P.N. Appleby, Allen et Key 2011).

L'âge médian à l'inclusion était de 52 ans chez les témoins et 66 ans chez les cas de la cohorte Epic-Oxford et 74 % des participants de l'étude cas-témoins étaient âgés de plus de 65 ans (Evans *et al.* 1998).

L'origine ethnique des participants n'était rapportée que dans l'étude cas-témoins et incluait une majorité de participants « blancs européens ».

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Dans l'étude cas-témoins, le régime végétarien n'a pas été défini, ni les critères ou la méthode utilisés pour le classement des individus dans les régimes (Evans *et al.* 1998).

Dans la cohorte britannique Epic-Oxford, le régime végétarien était identifié par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs (P.N. Appleby, Allen et Key 2011).

Le suivi du régime et son ancienneté n'étaient rapportés dans aucun des articles.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Dans l'article portant sur l'étude cas-témoins, le trou maculaire idiopathique complet était évalué avec un examen biomicroscopique. Tous les participants avaient également effectué un bilan global incluant une biomicroscopie. Les témoins étaient issus d'une population ayant des troubles oculaires dont 48 % de cataracte. Ils ne sont donc pas représentatifs de la population générale (Evans *et al.* 1998).

Dans l'article portant sur la cohorte Epic-Oxford, l'incidence de cataracte liée à l'âge était déterminée à partir des registres *Hospital Episode Statistics* et *Scottish Morbidity Records*. La cataracte était définie selon les 9^e ou 10^e éditions de la classification internationale des maladies (P.N. Appleby, Allen et Key 2011).

■ Analyse des résultats

Les résultats issus de l'étude cas-témoins n'ont pas montré d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de développer un trou maculaire idiopathique (Evans *et al.* 1998).

Les résultats issus de la cohorte Epic-Oxford ont montré qu'un régime lacto-ovovégétarien et un régime végétalien, comparés à un régime incluant de la chair animale (> 100 g par jour), étaient associés à un risque plus faible de cataracte. De plus, un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à un risque plus faible de cataracte. Ces associations n'étaient pas observées dans le sous-groupe des moins de 65 ans à la différence du sous-groupe des plus de 65 ans ; et ce à l'exception des végétaliens pris isolément (P.N. Appleby, Allen et Key 2011).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Evans *et al.* présentent des résultats non ajustés sur la consommation d'alcool, les antécédents familiaux, les indicateurs de position socio-économique et le tabagisme. Appleby *et al.* présentent des résultats non ajustés sur la consommation d'alcool, les antécédents familiaux et les indicateurs de position socio-économique. De plus, l'exposition au régime était évaluée au moment du recrutement mais rarement réévaluée en cours de suivi, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues.

Tableau 43 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les maladies ophtalmologiques

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Evans <i>et al.</i> 1998	Élevé	Modéré	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible
Appleby <i>et al.</i> 2011	Élevé	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Pour chaque indicateur de santé, les résultats ne portant que sur une seule étude, la concordance est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les études. La précision des estimations dans l'étude de cohorte était généralement élevée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance, sauf dans certaines analyses en sous-groupes réduisant la puissance statistique.
- **Caractère généralisable** : La population, les régimes végétariens et le comparateur sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française pour l'étude Epic-Oxford. Les populations de l'étude cas-témoins ne sont pas représentatives de la population générale française en raison des troubles oculaires présents dans la population des témoins. Certains régimes végétariens anciens sont également probablement peu représentatifs des régimes végétariens actuels.

Tableau 44 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les maladies ophtalmologiques

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Maladies ophtalmologiques	Faible	Non estimable	Élevé	Modérée	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime lacto-ovovégétarien, un régime végétalien, ou un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, est associé à un risque plus faible de cataracte, au global et chez les plus de 65 ans. Le poids des preuves est faible.

Par ailleurs, le GT conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le trouble maculaire idiopathique. Le poids des preuves est non estimable. Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.2.8 Maladies gastro-intestinales et hépatobiliaires

La revue systématique a retenu trois articles scientifiques publiés entre 2011 et 2019 portant sur la relation entre un régime végétarien et les maladies gastro-intestinales et hépatobiliaires. Tous les articles inclus reposent sur des études prospectives (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

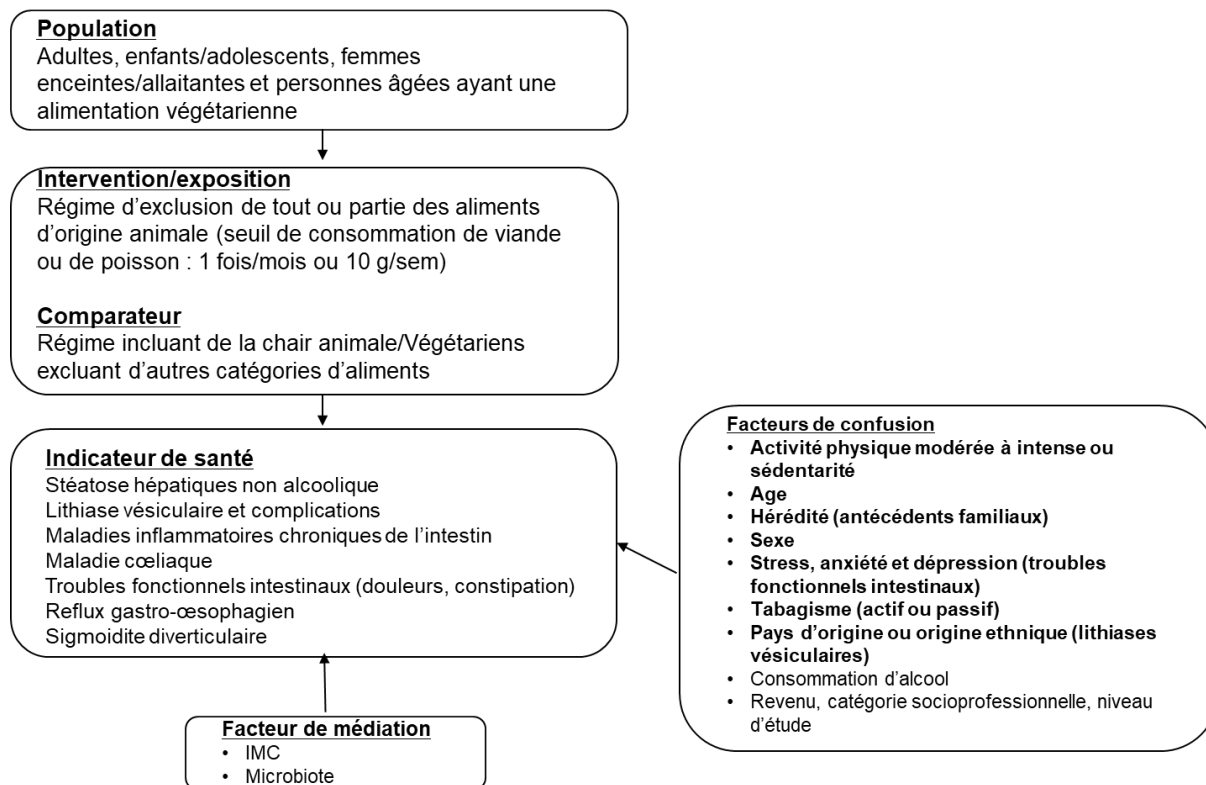


Figure 11 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparés à un régime incluant de la chair animale et les maladies gastro-intestinales et hépatobiliaires. Les facteurs de confusion clé sont indiqués en gras.

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni (deux articles) et à Taïwan (un article). Les articles britanniques reposent sur des données issues de la cohorte Epic-Oxford dont le suivi moyen variait de 12 à 14 ans (Crowe *et al.* 2011; McConnell, Appleby et Key 2017). Les données de l'étude taïwanaise sont issues de la cohorte *Tzu Chi Health* et le suivi moyen était de 6 ans (C.M. Chang *et al.* 2019).

Le nombre de participants variait de 4 839 dans la cohorte *Tzu Chi Health* (C.M. Chang *et al.* 2019) à 49 652 dans un des articles de la cohorte Epic-Oxford (McConnell, Appleby et Key 2017).

L'âge moyen à l'inclusion variait de 36 ans chez les femmes végétariennes de la cohorte Epic-Oxford (Crowe *et al.* 2011) à 54 ans chez les végétariens de la cohorte taïwanaise (C.M. Chang *et al.* 2019).

L'origine ethnique des participants n'était rapportée dans aucun des articles. Cependant, la cohorte taïwanaise incluait très probablement une majorité de participants d'origine asiatique (C.M. Chang *et al.* 2019).

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Dans la cohorte Epic-Oxford, le régime végétarien était identifié par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs. Selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime (Crowe *et al.* 2011; McConnell, Appleby et Key 2017).

Dans l'étude taïwanaise, l'exposition a été évaluée à l'aide d'une question posée par un enquêteur sur le fait de consommer de la viande et du poisson (C.M. Chang *et al.* 2019).

■ Évaluation des indicateurs de santé

Dans la cohorte Epic-Oxford, la maladie diverticulaire colique et la lithiase biliaire étaient identifiées à partir des dossiers médicaux des participants et définies selon les codes diagnostiques des 9^e ou 10^e éditions de la classification internationale des maladies (Crowe *et al.* 2011; McConnell, Appleby et Key 2017).

Dans l'étude taïwanaise, la lithiase biliaire était identifiée à partir des données dans la *National Health Insurance Research Database* et définie selon les codes diagnostiques de la 9^e édition de la classification internationale des maladies (C.M. Chang *et al.* 2019).

■ Analyse des résultats

Les résultats issus de la cohorte Epic-Oxford ont montré qu'un régime végétarien, un régime lacto-ovovégétarien, ou un régime végétalien, comparés à un régime incluant de la chair animale, étaient associés à un risque plus faible de survenue de maladies diverticulaires (Crowe *et al.* 2011). Ces associations étaient observées dans le sous-groupe des végétariens de plus de 60 ans mais pas dans celui des végétariens de moins de 60 ans.

Les résultats issus de la cohorte Epic-Oxford ont montré qu'après ajustement sur l'IMC un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à un risque plus élevé de lithiase biliaire chez l'ensemble des participants et chez les femmes (McConnell, Appleby et Key 2017).

Les résultats issus de la cohorte taïwanaise ont montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de lithiase biliaire chez les femmes (C.M. Chang *et al.* 2019).

Aucun article ne présentait de résultats concernant la recherche d'association entre le régime végétalien ou le régime lacto-ovovégétarien seul et le risque de lithiase biliaire.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Crowe *et al.* et McConnell *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique et les antécédents familiaux. De plus, l'IMC pouvant être considéré comme un médiateur potentiel, l'ajustement sur ce facteur peut tendre à sous-estimer la force de l'association des régimes végétariens avec le risque de maladie gastro-intestinale, car les participants végétariens ont en moyenne un IMC plus bas que les autres participants dans la plupart des cohortes.

Tableau 45 : Grille d'évaluation du risque de biais pour les maladies gastro-intestinales et hépatobiliaires

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Crowe <i>et al.</i> 2011	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
McConnell <i>et al.</i> 2017	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Chang <i>et al.</i> 2019	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats :**

Pour la maladie diverticulaire colique, les résultats ne portant que sur une seule étude, la concordance est non estimable. Pour la lithiase biliaire, les résultats sont non concordants.

- **Caractère direct :** Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision :** Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les études, cependant la précision des estimations dans les études de cohorte était généralement élevée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable :** Dans l'étude Epic-Oxford, la population, les régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française. Toutefois, il peut être considéré que la population de la cohorte taïwanaise est peu représentative de la population française.

Tableau 46 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les maladies gastro-intestinales et hépatobiliaires

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Maladies gastro-intestinales et hépatobiliaires	Faible	Non estimable	Élevé	Élevée	Modéré

- Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, un régime lacto-ovovégétarien, ou un régime végétalien, comparés à un régime incluant de la chair animale, est associé à un risque plus faible de maladie diverticulaire, au global et chez les plus de 60 ans. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale n'est pas associé au risque de lithiase biliaire. Le poids des preuves est faible. Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.2.9 Maladies de l'appareil urinaire

La revue systématique a retenu un article scientifique portant sur la relation entre un régime végétarien et les maladies de l'appareil urinaire. L'article inclus repose sur une étude prospective et porte sur les calculs rénaux (cf. tableaux d'extraction en annexe).

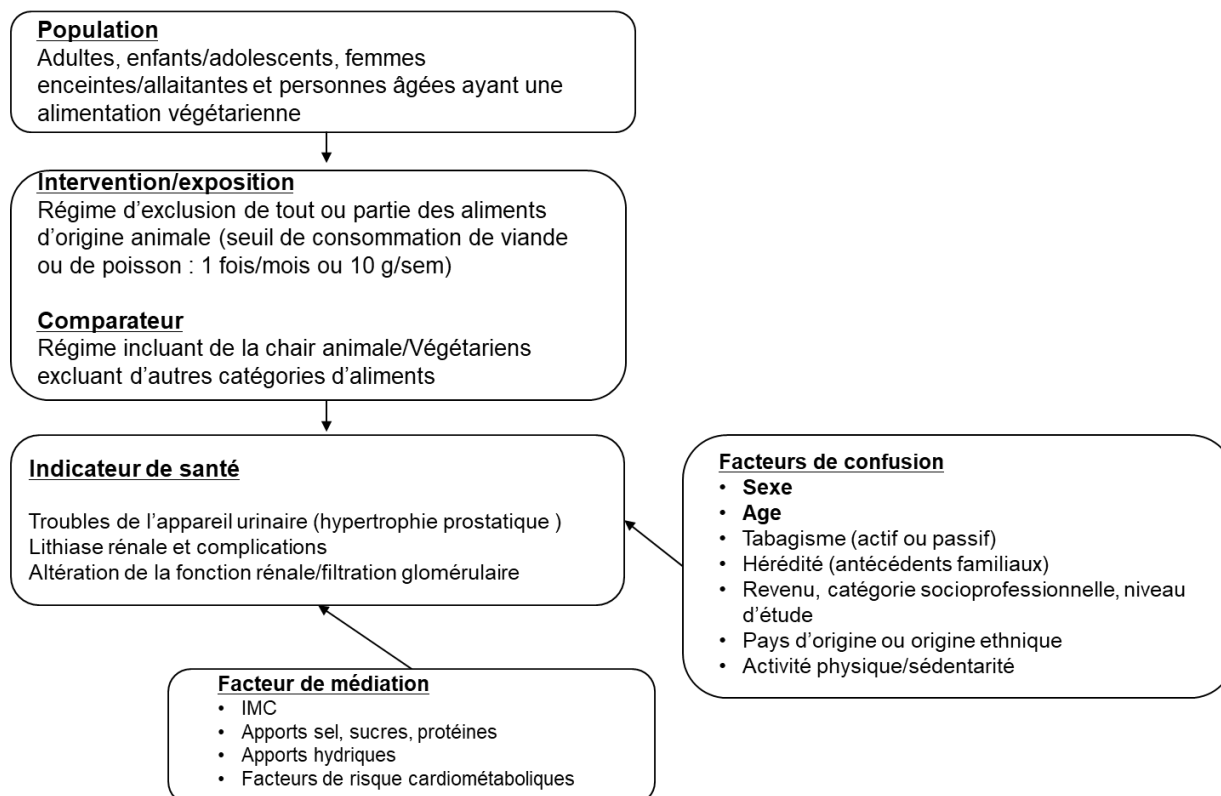


Figure 12 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et les maladies de l'appareil urinaire. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.

■ Caractéristiques des populations étudiées

L'étude a été conduite au Royaume-Uni (Turney *et al.* 2014). Les données proviennent de la cohorte Epic-Oxford. Le suivi moyen n'a pas été rapporté.

L'âge moyen à l'inclusion variait de 39 ans chez les femmes végétariennes à 52 ans chez les hommes consommant de la viande.

L'origine ethnique des participants n'était pas rapportée.

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Le régime végétarien était identifié par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs.

Les régimes incluant de la chair animale étaient par ailleurs répartis selon quatre sous catégories : > 100 g/j de viande, 50-99 g/j de viande, < 50 g/j de viande et pas de viande (mais éventuellement du poisson).

Selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Les diagnostics de lithiase rénale étaient identifiés à partir des données d'hospitalisations et définis selon les codes diagnostiques des 9^e ou 10^e éditions de la classification internationale des maladies.

■ Analyse des résultats

Les résultats ont montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la viande (à > 100 g jour) était associé à un risque plus faible d'hospitalisation avec diagnostic de calcul rénal.

Cet article ne présentait pas de résultats concernant le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien seuls.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés et présentent des résultats non ajustés sur l'âge. De plus, l'IMC pouvant être considéré comme un médiateur potentiel, l'ajustement sur ce facteur peut tendre à sous-estimer la force de l'association des régimes végétariens avec le risque de maladie de l'appareil urinaire, car les participants végétariens ont en moyenne un IMC plus bas que les autres participants dans la plupart des cohortes. En outre, le seul indicateur de santé portant sur les maladies de l'appareil urinaire est l'incidence des calculs rénaux. Enfin, la mesure de cet indicateur (codage diagnostique hospitalier) ne reflète pas précisément l'incidence de la maladie symptomatique. En effet, la découverte du calcul peut être fortuite dans le cadre d'une hospitalisation pour un autre motif entraînant un biais de mesure différentiel si les hospitalisations n'ont pas la même fréquence dans les deux groupes.

Tableau 47 : grille d'évaluation du risque de biais pour les calculs rénaux

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Turney <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Modéré	Faible

- **Concordance des résultats** : Les résultats ne portant que sur une seule étude, la concordance est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans l'article inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés. La précision des estimations dans cette étude était généralement élevée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : La population, le régime végétarien et le comparateur sont tels que les résultats rapportés dans l'étude incluse sont généralisables à la population française.

Tableau 48 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les calculs rénaux

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Calculs rénaux	Limité	Non estimable	Élevé	Élevée	Élevé

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la viande (> 100 g/j) est associé à un risque plus faible de calculs rénaux. Le poids des preuves est faible.

Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.2.10 Fertilité, perturbations endocriniennes et issues de grossesse

La revue systématique a retenu trois articles scientifiques publiés entre 1994 et 2013 portant sur la relation entre un régime végétarien et la fertilité (troubles de l'ovulation), les perturbations endocriniennes (hypothyroïdie) et les malformations congénitales (hypospadias). Les articles inclus reposent sur des études prospectives (cf. tableaux d'extraction en annexe).

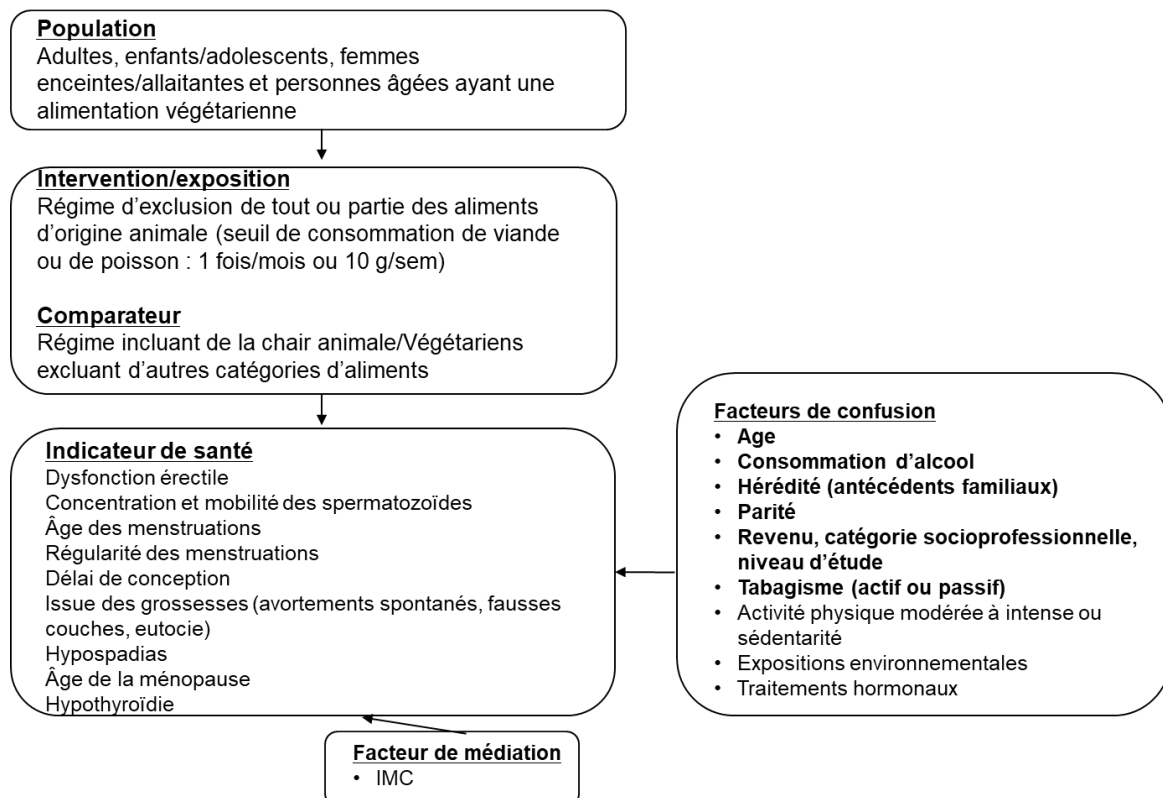


Figure 13 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et la fertilité, les perturbations endocriniennes et les issues de grossesse. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Royaume-Uni (un article), au Canada (un article) et aux États-Unis et au Canada (un article). L'article britannique porte sur des données de la cohorte *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood* dans laquelle des femmes ont été recrutées en début de grossesse et suivies avec leur enfant (North et Golding 2000). L'étude canadienne a été conduite auprès de femmes ayant des menstruations régulières et le suivi total était de 6 mois (Barr, Janelle et Prior 1994). L'article des États-Unis et du Canada rapporte des données issues de la cohorte des adventistes du septième jour (AHS-2) et la durée totale de suivi était de 6 ans (Tonstad, Nathan, *et al.* 2013).

Le nombre de participants variait de 45 dans l'étude canadienne (Barr, Janelle et Prior 1994) à 65 981 dans la cohorte AHS-2 (Tonstad, Nathan, *et al.* 2013).

Les femmes de la cohorte britannique *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood* étaient âgées en moyenne de 27 ans et elles étaient recrutées en moyenne à 8 semaines de gestation (North et Golding 2000). L'âge moyen variait de 26 ans chez les végétariennes de l'étude canadienne (Barr, Janelle et Prior 1994) à environ 57 ans dans la cohorte AHS-2 (Tonstad, Nathan, *et al.* 2013).

L'origine ethnique des participants n'était rapportée que dans l'article portant sur la cohorte AHS-2 qui incluait majoritairement des participants « non noirs » (Tonstad, Nathan, *et al.* 2013).

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Dans l'étude canadienne (Barr, Janelle et Prior 1994), les auteurs n'ont pas rapporté les critères ou la méthode utilisés pour le classement des individus dans les régimes.

Dans l'article britannique, le régime végétarien a été évalué à l'aide d'un questionnaire relatif aux habitudes alimentaires mais il n'a pas été réévalué au cours du suivi (North et Golding 2000).

Dans l'article sur la cohorte AHS-2, le régime végétarien a été identifié à l'aide d'un FFQ auto-administré mais il n'a pas été réévalué au cours du suivi (Tonstad, Nathan, *et al.* 2013).

L'ancienneté du régime était de deux ans et plus dans l'étude canadienne et n'était pas rapportée dans les deux autres articles (North et Golding 2000; Tonstad, Nathan, *et al.* 2013).

■ Évaluation des indicateurs de santé

Dans l'étude canadienne, l'évaluation des phases du cycle menstruel a été faite par prise de température orale après le réveil mais avant le lever, durant six cycles consécutifs (Barr, Janelle et Prior 1994).

Dans l'étude britannique, les cas d'hypospadias ont été identifiés par déclaration de la mère dans les questionnaires remplis annuellement après la naissance (motifs d'orientation et d'investigation médicales ; motifs d'hospitalisation ou de chirurgie) ; les avis de naissance ; le dossier médical ou les rapports post-mortem (North et Golding 2000).

Dans l'article sur la cohorte des AHS-2, l'incidence de l'hypothyroïdie était évaluée grâce au questionnaire sur l'historique des hospitalisations complété en 2008. L'incidence a été considérée après exclusion des participants traités pour hypothyroïdie dans les 12 mois précédant l'inclusion (Tonstad, Nathan, *et al.* 2013).

■ Analyse des résultats

Les résultats issus de l'étude sur les cycles menstruels ont montré que les femmes suivant un régime végétarien, comparées à celles suivant un régime incluant de la chair animale, avaient

une phase lutéale plus longue, ainsi qu'un indice de la phase lutéale (durée de la phase lutéale rapportée à la durée du cycle) plus élevé (Barr, Janelle et Prior 1994). De plus, le pourcentage de cycles ovulatoires normaux était plus élevé pour les femmes suivant un régime végétarien comparées à celles suivant un régime incluant de la chair animale. Enfin, le pourcentage de cycles anovulatoires était plus faible pour les femmes suivant un régime végétarien comparées à celles suivant un régime incluant de la chair animale. Aucune différence n'a été mise en évidence pour le régime lacto-ovovégétarien, ou le régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale (Barr, Janelle et Prior 1994).

Les résultats issus de la cohorte « The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood » ont montré qu'un régime végétarien durant la grossesse comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à un risque plus élevé d'hypospadias (North et Golding 2000).

Les résultats issus de la cohorte AHS-2 n'ont pas montré d'association entre un régime végétalien ou lacto-ovovégétarien et le risque d'hypothyroïdie, en comparaison à un régime incluant de la chair animale (Tonstad, Nathan, *et al.* 2013).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Barr *et al.* et North *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'âge, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux, la parité, les indicateurs de position socio-économique et le tabagisme. Tonstad *et al.* présentent des résultats non ajustés sur les antécédents familiaux, la consommation d'alcool, la parité et le tabagisme.

Tableau 49 : grille d'évaluation du risque de biais pour la fertilité, les perturbations endocriniennes et les issues de grossesse

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Barr <i>et al.</i> 1994	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Modéré	Faible
North <i>et al.</i> 2000	Élevé	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Tonstad <i>et al.</i> 2013	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Modéré	Faible

- **Concordance des résultats** : Pour chaque indicateur de santé, les résultats ne portant que sur une seule étude, la concordance est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique sont rapportés dans l'étude canadienne (Barr, Janelle et Prior 1994). La précision des estimations dans les études de cohorte était modérée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : La plupart des populations, régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont

généralisables à la population française, sauf probablement ceux reposant sur la population des adventistes du septième jour.

Tableau 50 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour la fertilité, les perturbations endocriniennes et les issues de grossesse

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Fertilité, perturbations endocriniennes, issues de grossesse	Faible	Non estimable	Élevé	Modérée	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à un risque plus faible de troubles ovulatoires. Aucune différence n'a été mise en évidence pour le régime lacto-ovovégétarien ou le régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale durant la grossesse est associé à un risque plus élevé d'hypospadias. Le poids des preuves est faible. Pour le régime végétalien ou le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure. Le poids des preuves est non estimable.

Le GT conclut qu'un régime lacto-ovovégétarien, ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, n'est pas associé au risque d'hypothyroïdie. Le poids des preuves est faible.

3.2.11 Maladies neurologiques

La revue systématique a retenu un article scientifique publié en 1993 portant sur la relation entre un régime végétarien et le risque de démence. L'article inclus repose sur une cohorte prospective et porte sur la démence (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

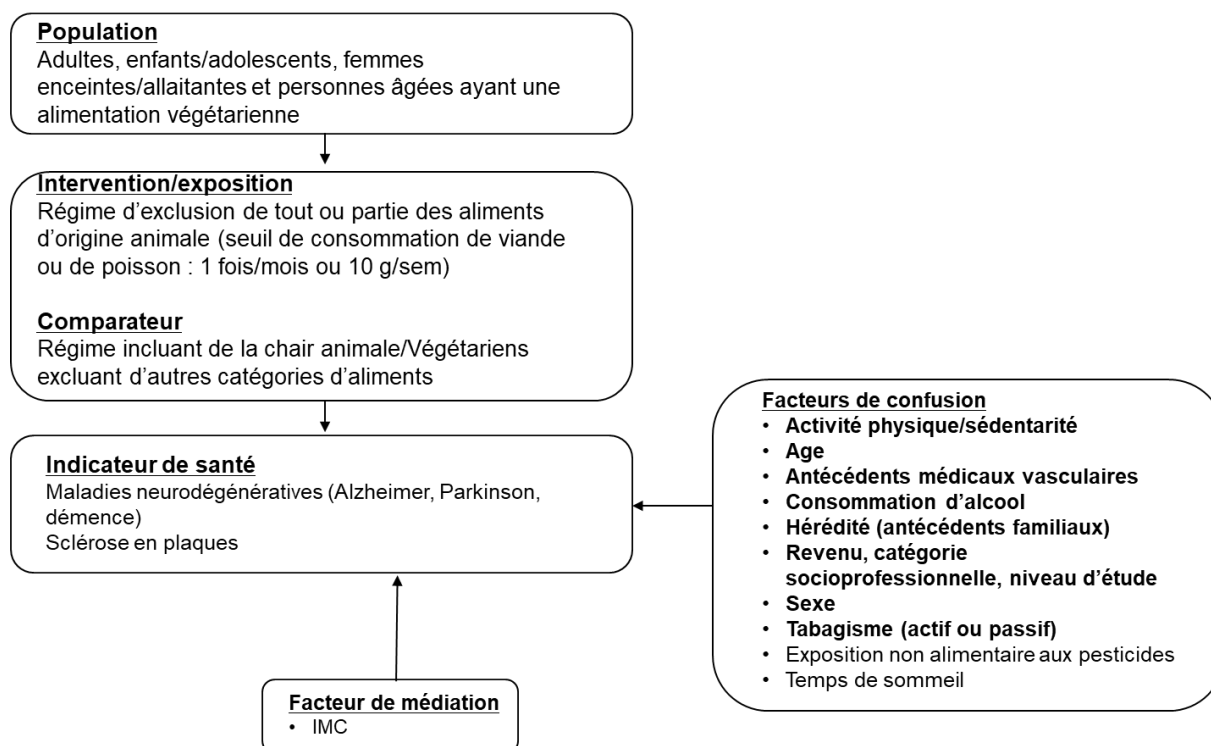


Figure 14 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et les maladies neurologiques. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras.

■ Caractéristiques des populations étudiées

Cette étude a été conduite aux Etats-Unis (Californie) (Giem, Beeson et Fraser 1993). Les données proviennent de la cohorte des adventistes du septième jour (AHS-1) et le suivi allait de 1 à 6 ans. Le suivi moyen n'a pas été rapporté par les auteurs. Cette étude comprenait deux sous-cohortes. La première incluait 272 participants âgés de plus de 65 ans. La seconde incluait 2 984 participants et leur âge moyen était de 45 ans chez les végétariens et 41 ans chez les non végétariens.

L'origine ethnique incluait des populations « blanches non-hispaniques ».

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les différents types de régimes ont été autodéclarés par les participants.

Le groupe comparateur incluait des individus consommateurs de chair animale. Dans la sous-cohorte appariée, le groupe comparateur incluait des individus qualifiés de « consommateurs de viande fréquents » (au moins cinq fois par semaine).

L'ancienneté du régime était estimée dans le questionnaire et seuls les individus végétariens ayant au moins 15 ou 20 ans d'ancienneté dans le régime ont été considérés dans l'étude. Le régime n'a pas été réévalué au cours du suivi.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Le diagnostic de démence était établi par des enquêteurs ignorant le régime suivi par les participants, à l'aide des dossiers d'hospitalisation. La classification de l'indicateur de santé était regroupée selon quatre catégories :

- Pas de démence : pas d'hospitalisation ou hospitalisation sans diagnostic de trouble cognitif chronique.
- Démence probable : diagnostic de troubles cognitifs chroniques ou anomalie persistante à l'examen cognitif.

- Démence sévère : désorientation temporo-spatiale persistante.
- Inclassable : n'entre dans aucune des catégories précédentes.

Les troubles cognitifs considérés étaient la démence de type Alzheimer, la démence vasculaire, la démence due à d'autres causes et la démence d'étiologie inconnue.

■ Analyse des résultats

L'étude portant sur la première sous-cohorte n'a pas montré d'association entre un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale de façon fréquente et le risque de démence (tous types). Néanmoins, cette étude a montré une association entre un régime végétarien suivi depuis au moins 30 ans, comparé à un régime incluant de la chair animale de façon fréquente, et un moindre risque de démence probable.

L'étude portant sur la deuxième sous-cohorte n'a pas montré d'association entre les régimes alimentaires et le risque de démence.

Cet article ne présentait pas de résultats concernant le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien seuls.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés et présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique, les antécédents médicaux vasculaires, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux, les indicateurs de position socio-économique et le tabagisme. Le régime était évalué au moment du recrutement des participants mais l'ancienneté du régime végétarien était évaluée à l'inclusion et seuls les participants ayant déclaré au moins 15 ou 20 ans d'ancienneté ont été considérés dans l'analyse. Aucun suivi du régime n'a été réalisé ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues. Enfin, les auteurs ont effectué de nombreuses analyses stratifiées mais sans justifier les choix des analyses rapportées. Ainsi, il existe un risque élevé de sélection des résultats parmi plusieurs analyses.

Tableau 51 : grille d'évaluation du risque de biais pour la démence

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Giem <i>et al.</i> 1993	Élevé	Modéré	Modéré	Pas d'information	Faible	Faible	Élevé

- **Concordance des résultats** : Les résultats entre les deux sous-cohortes sont concordants.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans l'article inclus. Néanmoins, le classement des différents types de démence a été réalisé à l'aide de critères diagnostiques non actualisés.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés et le nombre de cas est faible. La précision des estimations était généralement faible telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.

- **Caractère généralisable** : Il peut être considéré que la population des adventistes du septième jour est peu représentative de la population française. Ce régime végétarien ancien est également peu représentatif des régimes végétariens actuels.

Tableau 52 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour la démence

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Risque de démence	Faible	Élevée	Élevé	Faible	Faible

■ Conclusion

Le GT conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de démence. Le poids des preuves est non estimable.

Pour le régime végétalien et le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.2.12 Santé mentale

La revue systématique a retenu un article publié en 2012, portant sur la relation entre les différents types de régimes végétariens et la santé mentale. L'article inclus repose sur une étude randomisée contrôlée et porte sur l'humeur (cf. tableaux d'extraction en annexe).

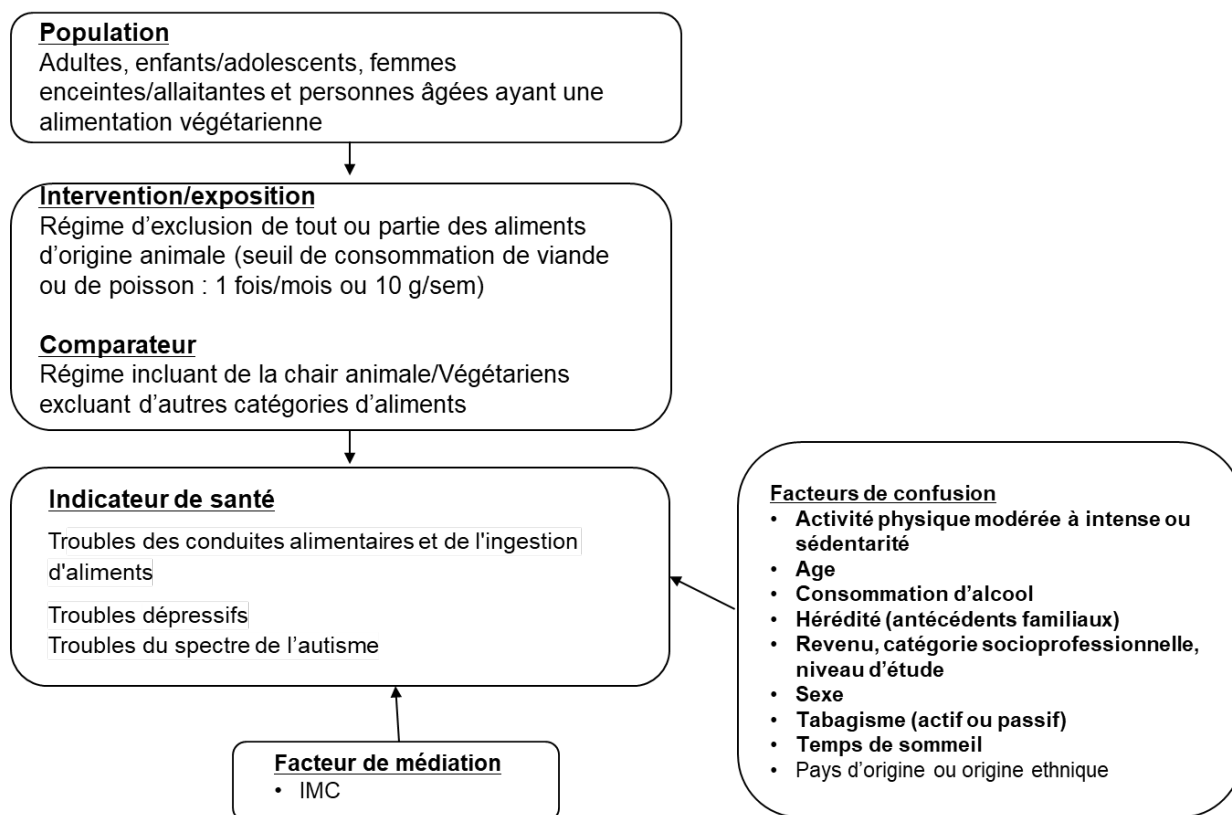


Figure 15 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et la santé mentale. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras

■ Caractéristiques des populations étudiées

L'étude porte sur un essai randomisé conduit aux États-Unis (Beezhold et Johnston 2012). Le nombre de participants était de 39. L'âge moyen et l'origine ethnique n'étaient pas rapportés.

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Les participants suivaient tous habituellement un régime incluant de la chair animale (de la viande au moins une fois par jour). L'essai randomisé contrôlé durait deux semaines, les participants étaient randomisés dans trois groupes et avaient pour instruction de continuer à consommer de la viande ou du poisson au moins une fois par jour, de suivre un régime pescovégétarien (pas de viande et au moins 3 à 4 portions de poisson par semaine) ou de suivre un régime lactovégétarien, tout en conservant leurs activités habituelles.

■ Évaluation des indicateurs de santé

L'étude a mesuré l'humeur comme indicateur de la santé mentale à l'aide de deux tests psychométriques validés auprès de populations générales (adultes et/ou gériatriques), l'échelle *Depression Anxiety Stress Scale* (DASS) et le *Profile of Mood States* (POMS).

Le test DASS mesure trois états affectifs négatifs ressentis durant la semaine précédente : la dépression, l'anxiété et le stress.

Le test POMS mesure l'intensité des perturbations de l'humeur selon six domaines relatifs aux traits de personnalité évalués durant la semaine précédente : tension-anxiété, dépression-rejet, colère-hostilité, vigueur-activité, fatigue-inertie, confusion-désorientation.

■ Analyse des résultats

L'étude a montré que l'intensité des perturbations de l'humeur liées au stress et à la confusion a diminué de façon plus marquée entre le début et la fin de l'essai chez les participants suivant un régime lactovégétarien que chez les participants suivant un régime incluant de la chair animale. Les différences sur les autres domaines des scores ne différaient pas entre les régimes (Beezhold et Johnston 2012).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : L'essai n'était pas double aveugle dans la mesure où les participants étaient conscients du type d'intervention qui leur était assigné ce qui peut conduire à un biais par effet placebo. Les auteurs ne rapportaient pas les consommations des participants suivant le régime végétarien ce qui conduit à un biais potentiel d'écart à l'intervention. De plus, les auteurs ont rapporté les résultats sur 21 tests sans contrôle de l'erreur globale de type 1. La notion de santé mentale était réduite à l'humeur et de surcroît auto-évaluée dans un intervalle de temps court (2 semaines). Enfin, les auteurs ne précisaient pas si l'essai avait été préalablement enregistré.

Tableau 53 : grille d'évaluation du risque de biais pour l'humeur

	Processus de randomisation	Ecart à l'intervention	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Beezhold et al. 2012	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Pas d'information

- **Concordance des résultats** : Les résultats provenant d'une seule étude, la concordance est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans l'article inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans l'étude, ne permettant pas de déterminer la taille d'effet détectable. Néanmoins, la taille de l'échantillon est faible.
- **Caractère généralisable** : Cette étude n'a pas décrit l'échantillon analysé, ce qui ne permet pas de généraliser ses résultats à la population française.

Tableau 54 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour l'humeur

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Humeur	Modéré	Non estimable	Élevé	Faible	Non estimable

■ Conclusion

Le GT conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre un régime végétarien, ou un régime lactovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et l'humeur. Le poids des preuves est non estimable.

Pour le régime végétalien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.2.13 Mortalité

La revue systématique a retenu seize articles scientifiques publiés entre 1978 et 2017 portant sur la relation entre un régime végétarien et la mortalité (toutes causes ou spécifique). Tous les articles inclus reposent sur des cohortes prospectives (*cf.* tableaux d'extraction en annexe).

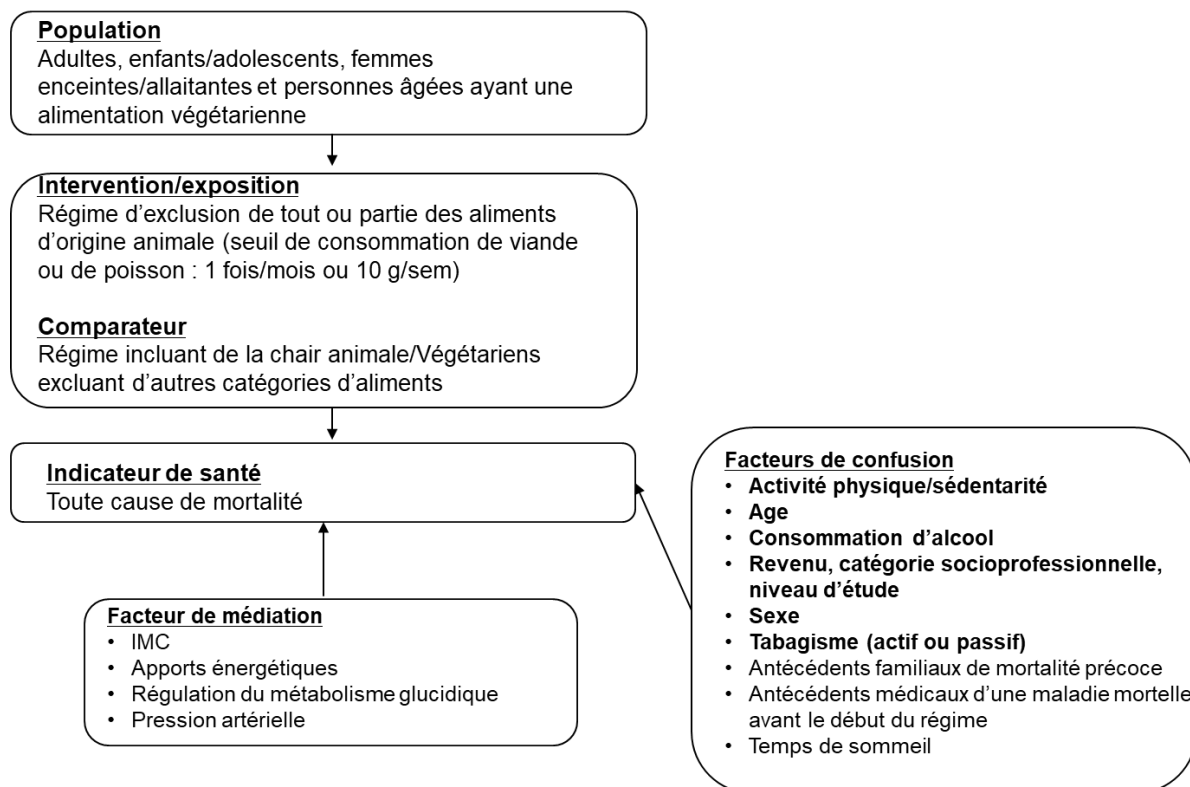


Figure 16 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et la mortalité. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites en Allemagne (quatre articles), en Australie (un article), aux États-Unis et au Canada (trois articles), et au Royaume-Uni (huit articles). Les données allemandes proviennent de la *German Vegetarian Study* et le suivi moyen variait de 5 à 21 ans (Chang-Claude et Frentzel-Beyme 1993; Chang-Claude *et al.* 2005; Frentzel-Beyme et Chang-Claude 1994; Frentzel-Beyme, Claude et Eilber 1988). Les résultats australiens proviennent de la cohorte *45 and Up Study* avec un suivi moyen de 6 ans (Mihirshahi *et al.* 2017). Les articles des États-Unis et du Canada proviennent de deux cohortes d'adventistes du septième jour (AHS-1 et AHS-2) avec un suivi moyen de 6 ans (Orlich *et al.* 2013; Phillips *et al.* 1978; Soret *et al.* 2014). Les articles britanniques proviennent des cohortes *Health Food Shoppers Study*¹⁶, OVS, et Epic-Oxford ; le suivi moyen variait de 5 à 18 ans (P.N. Appleby *et al.* 2016; P.N. Appleby *et al.* 2002; Burr et Butland 1988; Burr et Sweetnam 1982; Key *et al.* 2003; Key, Appleby, *et al.* 2009b; Key *et al.* 1996; Mann *et al.* 1997).

Le nombre de participants variait de 1 904 dans la *German Vegetarian Study* (Chang-Claude et Frentzel-Beyme 1993; Chang-Claude *et al.* 2005; Frentzel-Beyme et Chang-Claude 1994; Frentzel-Beyme, Claude et Eilber 1988) à 243 096 dans la cohorte *45 and Up Study* (Mihirshahi *et al.* 2017). L'âge en début d'étude variait de 32 ans dans la cohorte OVS (médiane) (P.N. Appleby *et al.* 2002) à 62 ans dans la cohorte *45 and Up* (moyenne) (Mihirshahi *et al.* 2017). L'âge moyen n'était pas rapporté dans les deux articles sur la cohorte britannique *Health Food Shoppers Study*¹⁷ (Burr et Butland 1988; Burr et Sweetnam 1982) et dans les articles sur la cohorte *German Vegetarian Study* (Chang-Claude et Frentzel-Beyme 1993; Chang-Claude *et al.* 2005; Frentzel-Beyme et Chang-Claude 1994; Frentzel-Beyme, Claude et Eilber 1988). Le nombre de décès enregistrés variait de 82 dans la cohorte allemande (Frentzel-Beyme, Claude et Eilber 1988) à 16 836 dans la cohorte australienne (Mihirshahi *et al.* 2017).

¹⁶ Nommée par certains auteurs *Health Food Subjects*

¹⁷ Nommée par l'auteur *Health Food Subjects*

L'origine ethnique des participants n'était rapportée que dans deux études américaines qui incluait majoritairement des participants « non noirs » (Orlich *et al.* 2013; Soret *et al.* 2014).

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

L'exposition a été déterminée à l'aide d'un FFQ validé dans la majorité des études américaines et dans une étude britannique (Mann *et al.* 1997; Orlich *et al.* 2013; Soret *et al.* 2014), à la différence des autres cohortes européennes, et d'une étude chez les adventistes du septième jour, dans lesquelles l'exposition était déterminée à l'aide d'un questionnaire dont la validation n'est pas mentionnée (Phillips *et al.* 1978). Dans la cohorte Epic-Oxford, le régime végétarien était identifié par quatre questions portant sur le fait de consommer de la viande, du poisson, des produits laitiers et des œufs. Seuls les articles reposant sur la cohorte Epic-Oxford et la *German Vegetarian Study* ont réévalué le régime au cours du suivi. Dans les articles portant sur la cohorte Epic-Oxford, selon la réévaluation du régime faite chez 67 % des participants 5 ans après l'inclusion, 90 % des végétariens et 85 % des végétariennes avaient maintenu leur régime. Dans la cohorte *German Vegetarian Study*, les auteurs ne rapportent pas d'information sur le suivi du régime. Les critères de définition du régime végétarien ne sont pas rapportés dans les trois articles portant sur la cohorte *Health Food Shoppers Study*. Dans la cohorte *German Vegetarian Study*, les questions posées pour évaluer l'exposition ne sont pas rapportées.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Tous les articles ont identifié les décès par l'obtention des certificats de décès ou auprès de l'état-civil du lieu de résidence. Les causes de décès étaient codées dans la plupart des études selon les 9^e ou 10^e éditions de la classification internationale des maladies.

■ Analyse des résultats

• Décès toutes causes confondues

Certains articles ne fournissent qu'un rapport de mortalité standardisé (SMR) qui est plus faible chez les participants suivant un régime végétarien que chez les participants suivant un régime incluant de la chair animale sans que la significativité statistique soit rapportée sauf dans l'étude de Burr et Butland, 1988 (Burr et Butland 1988; Burr et Sweetnam 1982; Key *et al.* 1996). Il est à noter que le SMR utilisé par les auteurs est calculé par rapport à une population de référence dont le régime n'est pas spécifié et la mortalité est inférieure à celle de la population générale pour les deux régimes.

Les articles portant sur les cohortes britanniques *Health Food Shoppers Study*, Epic-Oxford et OVS n'ont pas montré d'association entre un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale et le risque de mortalité (P.N. Appleby *et al.* 2002; Key *et al.* 2003; Key, Appleby, *et al.* 2009b; Mann *et al.* 1997).

Cependant, les résultats de l'étude combinant les cohortes Epic-Oxford et OVS ont montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de mortalité (P.N. Appleby *et al.* 2016). Cet article n'a pas identifié d'association entre un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale et le risque de mortalité.

Les résultats issus de la cohorte *German Vegetarian Study* n'ont pas montré d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, de façon occasionnelle (nommé régime semi-végétarien, correspondant à une consommation de chair animale supérieure à une fois par mois mais inférieure à trois fois par semaine) et le risque de mortalité, et ce quelle que soit l'étude (Chang-Claude et Frentzel-Beyme 1993; Frentzel-Beyme et Chang-Claude 1994; Frentzel-Beyme, Claude et Eilber 1988). Les résultats issus de cette cohorte n'ont pas non plus montré d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de mortalité (Chang-Claude *et al.* 2005).

Une association a néanmoins été mise en évidence chez les femmes dont le régime incluait de la chair animale de façon occasionnelle, comparé au régime végétarien, pour lesquelles un risque plus faible de décès toutes causes confondues était observé (Chang-Claude et Frentzel-Beyme 1993).

L'article portant sur la cohorte australienne *45 and Up Study* n'a pas trouvé d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de mortalité (Mihirshahi *et al.* 2017).

Les articles portant sur les adventistes du septième jour ont montré une association entre un régime lacto-ovovégétarien et un régime végétarien, comparés à un régime incluant de la chair animale, et un risque plus faible de décès toutes causes confondues (Orlich *et al.* 2013; Soret *et al.* 2014). De plus, chez les hommes, le régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de mortalité (Orlich *et al.* 2013).

- Décès par maladies cardio- et neurovasculaires

Certaines études ne fournissent qu'un indice de surmortalité par cardiopathies ischémiques et maladies cérébrovasculaires qui est plus faible chez les participants suivant un régime végétarien que chez les participants suivant un régime incluant de la chair animale, sans que la significativité statistique soit rapportée, sauf dans l'étude de Burr *et al.* 1988 (Burr et Butland 1988; Burr et Sweetnam 1982; Key *et al.* 1996).

Les résultats des cohortes britanniques n'ont pas montré d'association entre un régime végétarien, un régime lacto-ovovégétarien, ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de décès par maladies cardio et neurovasculaires globalement, ou les risques de décès par cardiopathies ischémiques ou cérébrovasculaires spécifiquement (P.N. Appleby *et al.* 2016; P.N. Appleby *et al.* 2002; Key *et al.* 2003; Key, Appleby, *et al.* 2009b; Mann *et al.* 1997).

De même, les résultats de la cohorte *German Vegetarian Study* n'ont pas montré d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale (Chang-Claude *et al.* 2005) ou à un régime semi-végétarien (Chang-Claude et Frentzel-Beyme 1993; Frentzel-Beyme et Chang-Claude 1994; Frentzel-Beyme, Claude et Eilber 1988), et le risque de mortalité par maladies cardio et neurovasculaires globalement, d'une part, ou les risques de décès par cardiopathies ischémiques ou cérébrovasculaires spécifiquement, d'autre part.

Un article portant sur les adventistes du septième jour n'a pas rapporté d'association entre un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de décès par cardiopathies ischémiques. Néanmoins, chez les hommes, le régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de mortalité par cardiopathies ischémiques. De même, chez les hommes, le régime végétalien ou le régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de mortalité par maladies cardio et neurovasculaire globalement (Orlich *et al.* 2013).

Un article portant sur les adventistes du septième jour a montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de décès par maladies cardiovasculaires chez les hommes de 35 à 64 ans (Phillips *et al.* 1978). Pour les autres catégories de population (hommes de plus de 65 ans et femmes), l'étude n'a pas montré d'association.

- Décès par cancer

Un article ne fournit qu'un indice de surmortalité par cancer qui est plus faible chez les participants suivant un régime végétarien que chez les participants suivant un régime incluant de la chair animale, sans que la significativité statistique soit rapportée (Key *et al.* 1996).

L'article portant sur la cohorte *Health Food Shoppers Study* n'a pas montré d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de décès par cancer, sauf pour le cancer du sein pour lequel un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus élevé (P.N. Appleby *et al.* 2002).

Les deux premiers articles portant sur les cohortes Epic-Oxford et OVS n'ont pas montré d'association entre un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de cancer (P.N. Appleby *et al.* 2002; Key *et al.* 2003), mais l'article le plus récent a montré un risque plus faible (P.N. Appleby *et al.* 2016). De plus, cette étude a montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de décès par lymphome et par cancer du pancréas (P.N. Appleby *et al.* 2016). Cet article n'a pas montré d'association entre un régime végétarien ou lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de décès par cancer toutes localisations confondues.

Les résultats issus de la cohorte *German Vegetarian Study* n'ont pas montré d'association entre un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale (Chang-Claude *et al.* 2005), ou à un régime semi-végétarien (Chang-Claude et Frentzel-Beyme 1993; Frentzel-Beyme et Chang-Claude 1994; Frentzel-Beyme, Claude et Eilber 1988), et le risque de décès par cancer.

Un article portant sur les adventistes du septième jour n'a pas montré d'association entre un régime végétarien ou lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de décès par cancer (Orlich *et al.* 2013).

- Décès par d'autres causes

L'article portant sur la cohorte *Health Food Shoppers Study* n'a pas identifié d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de décès liés à des maladies mentales et neurologiques, respiratoires ou digestives (P.N. Appleby *et al.* 2002).

Les articles portant sur les cohortes Epic-Oxford et OVS n'ont pas montré d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de décès par maladies respiratoires ou digestives (P.N. Appleby *et al.* 2002; Key *et al.* 2003). Par ailleurs, l'article d'Appleby *et al.* (2016) n'a pas montré d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de décès liés à des maladies mentales ou du système nerveux. Cet article n'a pas montré non plus d'association entre un régime végétarien ou un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et le risque de décès lié à des maladies du système respiratoire (P.N. Appleby *et al.* 2016). Cependant, l'article d'Appleby *et al.* 2002 a montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus élevé de décès liés à des maladies mentales ou neurologiques (P.N. Appleby *et al.* 2002).

Un article portant sur les adventistes du septième jour a montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de décès toutes causes hors cardiovasculaire et cancer (Orlich *et al.* 2013). Cette association n'est pas retrouvée lorsqu'un régime lacto-ovovégétarien est comparé à un régime incluant de la chair animale.

- Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Burr *et al.* et Philips *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique, l'âge, la consommation d'alcool, les indicateurs de

position socio-économique, le sexe et le tabagisme. Key *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique, la consommation d'alcool et les indicateurs de position socio-économique. Mann *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique et la consommation d'alcool. Appleby *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique, la consommation d'alcool et les indicateurs de position socio-économique. Frentzel-Beyme *et al.* et Chang-Claude *et al.* présentent des résultats non ajustés sur l'activité physique, l'âge, la consommation d'alcool, les indicateurs de position socio-économique, le sexe et le tabagisme. Mhrshani *et al.* présentent des résultats non ajustés sur la consommation d'alcool et le tabagisme. Orlich *et al.* présentent des résultats non ajustés sur le sexe et le tabagisme. Soret *et al.* présentent des résultats non ajustés sur le tabagisme. En outre, certains articles n'ont pas clairement rapporté les critères qui ont servi à classer l'exposition des participants (P.N. Appleby *et al.* 2002; Burr et Butland 1988; Burr et Sweetnam 1982; Key *et al.* 1996; Phillips *et al.* 1978). De plus, le régime était évalué au moment du recrutement des participants et plusieurs études n'ont pas réalisé de suivi du régime, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues (Mann *et al.* 1997; Mhrshahi *et al.* 2017; Orlich *et al.* 2013; Phillips *et al.* 1978; Soret *et al.* 2014).

Tableau 55 : grille d'évaluation du risque de biais pour la mortalité

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Philips <i>et al.</i> 1978	Élevé	Modéré	Élevé	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Burr <i>et al.</i> 1982	Élevé	Modéré	Élevé	Faible	Faible	Faible	Faible
Burr <i>et al.</i> 1988	Élevé	Modéré	Élevé	Faible	Faible	Faible	Faible
Frentzel-Beyme <i>et al.</i> 1988	Élevé	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Frentzel-Beyme <i>et al.</i> 1994	Élevé	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Chang-Claude <i>et al.</i> 1993	Élevé	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 1996	Élevé	Modéré	Élevé	Élevé	Faible	Faible	Faible
Mann <i>et al.</i> 1997	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Appleby <i>et al.</i> 2002	Élevé	Modéré	Élevé	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2003	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

Chang-Claude <i>et al.</i> 2005	Élevé	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Key <i>et al.</i> 2009	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Orlich <i>et al.</i> 2013	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Soret <i>et al.</i> 2014	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible
Appleby <i>et al.</i> 2016	Élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Mihrshahi <i>et al.</i> 2017	Élevé	Modéré	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible

- Concordance des résultats** : Pour le risque de décès toutes causes confondues, huit articles présentent des résultats non significatifs (P.N. Appleby *et al.* 2002; Chang-Claude *et al.* 2005; Frentzel-Beyme, Claude et Eilber 1988; Key *et al.* 2003; Key, Appleby, *et al.* 2009b; Mann *et al.* 1997; Mihrshahi *et al.* 2017; Frentzel-Beyme et Chang-Claude 1994). Un article portant sur les cohortes Epic-Oxford (P.N. Appleby *et al.* 2016) et OVS et un article portant sur la cohorte des adventistes du septième jour ont rapporté qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de décès toutes causes confondues (Soret *et al.* 2014). Un article portant sur la cohorte allemande a néanmoins mis en évidence, chez les femmes uniquement, un risque plus élevé de décès toutes causes confondues avec le régime végétarien, comparé à un régime semi-végétarien (Chang-Claude et Frentzel-Beyme 1993). La concordance est considérée comme faible.
- Un article portant sur la cohorte des adventistes du septième jour a montré, qu'un régime végétalien, chez les hommes uniquement, ou un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de décès toutes causes confondues (Orlich *et al.* 2013). Cependant, un autre article portant sur la cohorte Epic-Oxford et la OVS n'a pas retrouvé de différences significatives (P.N. Appleby *et al.* 2016). La concordance est considérée comme faible.

Pour le risque de décès par maladies cardiovasculaires la majorité des résultats sont non significatifs (P.N. Appleby *et al.* 2016; P.N. Appleby *et al.* 2002; Burr et Butland 1988; Chang-Claude et Frentzel-Beyme 1993; Chang-Claude *et al.* 2005; Frentzel-Beyme et Chang-Claude 1994; Frentzel-Beyme, Claude et Eilber 1988; Key *et al.* 2003; Key, Appleby, *et al.* 2009b; Key *et al.* 1996; Mann *et al.* 1997). Seul un article portant sur la cohorte des adventistes du septième jour a rapporté que, chez les hommes uniquement, un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de décès par maladies cardiovasculaires (Phillips *et al.* 1978). La concordance est considérée comme modérée.

Deux articles portant sur la cohorte des adventistes du septième jour et sur les cohortes Epic-Oxford et Oxford Vegetarian Study n'ont pas montré d'association entre un régime végétalien ou un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale et le risque de décès par maladies cardiovasculaires (P.N. Appleby *et al.* 2016; Orlich *et al.* 2013). La concordance est considérée comme élevée.

Pour le risque de décès par cancer, la majorité des résultats sont non significatifs (Chang-Claude et Frentzel-Beyme 1993; Chang-Claude *et al.* 2005; Frentzel-Beyme et Chang-Claude 1994; Frentzel-Beyme, Claude et Eilber 1988; Key *et al.* 1996; Orlich *et al.* 2013). Dans un article portant sur les cohortes Epic-Oxford et OVS, un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus faible de décès par cancer toutes localisations, par cancer du pancréas et par cancer du système lymphatique (P.N. Appleby *et al.* 2016). Les résultats portant sur une seule étude, la concordance des résultats est non estimable.

Pour le risque de décès par cancer du sein, les résultats provenant de la cohorte *Health Food Shoppers Study* ont montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus élevé (P.N. Appleby *et al.* 2002). Cependant, cette association n'était pas retrouvée dans la cohorte Epic-Oxford et la OVS (P.N. Appleby *et al.* 2016; P.N. Appleby *et al.* 2002). La concordance est considérée modérée. L'ensemble des résultats rapportés comparant le risque lié à un régime végétarien, ou un régime lacto-ovovégétarien, à celui d'un régime incluant de la chair animale, n'ont pas montré de différences significatives (P.N. Appleby *et al.* 2016; Orlich *et al.* 2013). Étant donnée la non-significativité des résultats, leur direction et la taille de l'effet ne sont pas discutées, cependant l'ensemble des résultats est concordant dans sa non-significativité.

Pour le risque de décès par d'autres causes, la majorité des résultats rapportés, comparant le risque lié à un régime végétarien à celui lié à un régime incluant de la chair animale, sont non significatifs. Pour les décès par maladies mentales et neurologiques, les résultats provenant de la cohortes Epic-Oxford et OVS ont montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un risque plus élevé. Cependant, cette association n'était pas retrouvée dans la cohorte *Health Food Shoppers Study* (P.N. Appleby *et al.* 2002). La concordance est considérée modérée.

Un article portant sur la cohorte des adventistes du septième jour a montré, qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à un risque plus faible de décès par d'autres causes (Orlich *et al.* 2013). La concordance est non estimable.

- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les études mais la majorité de ces études rapportent des données de cohortes portant sur un nombre élevé de décès toutes causes confondues. La précision des estimations dans les études de cohorte était généralement élevée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : La plupart des populations, régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française, sauf probablement ceux reposant sur la population des adventistes du septième jour. Certains régimes végétariens anciens sont également probablement peu représentatifs des régimes végétariens actuels.

Tableau 56 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour la mortalité

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Mortalité	Faible	Modérée	Élevé	Elevée	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, végétalien, ou lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, n'est pas associé à la mortalité. Le poids des preuves est faible.

3.2.14 Neurodéveloppement

La revue systématique a retenu un article scientifique publié en 2014 portant sur la relation entre un régime végétarien chez la mère durant la grossesse et le neurodéveloppement de l'enfant. L'article inclus repose sur une étude de cohorte prospective (cf. tableaux d'extraction en annexe).

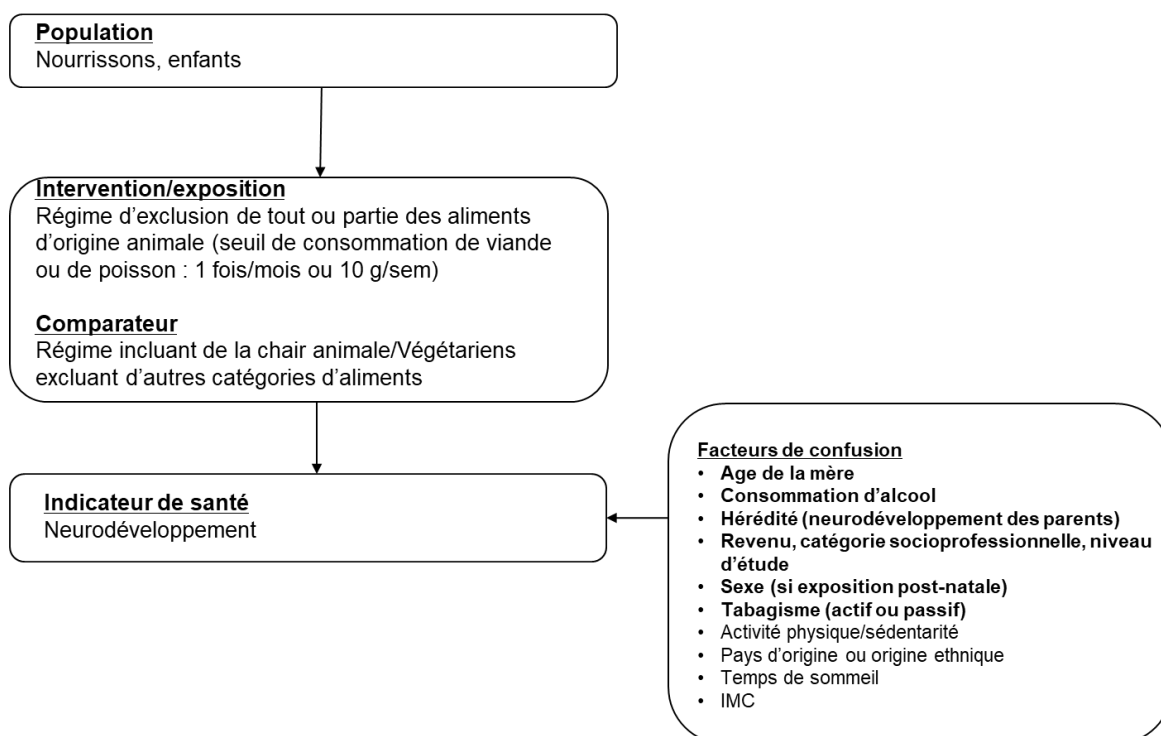


Figure 17 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et le neurodéveloppement. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras

■ Caractéristiques des populations étudiées

L'étude a été conduite au Danemark et les données sont issues de la cohorte Danish National Birth Cohort (DNBC) (Larsen *et al.* 2014).

Le nombre de participants atteignait 55 185 couples mère-enfant, l'âge moyen des mères à l'inclusion n'était pas rapporté, avec un suivi depuis la grossesse jusqu'aux 7 ans de l'enfant. L'origine ethnique des participants n'était pas rapportée.

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Le type de régime de la mère a été déterminé à l'aide de deux questions posées lors d'un entretien durant la grossesse. Le groupe comparateur était constitué des individus dont le régime comportait de la viande hors volaille¹⁸. Les entretiens ont été menés à 16 et

¹⁸ Il s'agit des viandes de bœuf, porc, veau, mouton, agneau, chèvre et cheval.

30 semaines de gestation, mais il n'était pas indiqué lequel des deux entretiens a été utilisé pour évaluer le régime. Les auteurs ne rapportent pas avoir réévalué le régime au cours du suivi et ne renseignent pas son ancienneté.

■ Évaluation des indicateurs de santé

Les âges d'acquisition de la position assise et de la marche étaient rapportés par les parents lors du suivi des enfants à 18 mois.

Les difficultés comportementales de l'enfant ont été évaluées à l'aide du questionnaire SDQ (*Strengths and Difficulties Questionnaire*). Il s'agit d'un bref questionnaire de dépistage émotionnel et comportemental comprenant cinq échelles de cinq éléments chacune. Le questionnaire (à l'exclusion de l'échelle pro-sociale) a été renseigné par les parents lors du suivi de l'enfant à l'âge de 7 ans.

■ Analyse des résultats

Les résultats n'ont pas montré d'association entre un régime végétalien ou un régime lacto-ovovégétarien de la mère au cours de la grossesse, comparé à un régime incluant de la viande hors volaille, et l'âge d'acquisition de la position assise ou de la marche.

Les résultats n'ont pas montré non plus d'association entre un régime végétalien ou un régime lacto-ovovégétarien de la mère au cours de la grossesse, comparé à un régime incluant de la viande hors volaille, et le score du SDQ (Larsen et al. 2014).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les auteurs ont présenté des analyses non ajustées sur le neurodéveloppement des parents qui constitue un facteur de confusion clé. De plus, le régime était évalué au moment du recrutement des participantes et aucun suivi du régime n'a été rapporté au cours de la grossesse, ce qui conduit à un biais potentiel d'écart aux expositions attendues.

Tableau 57 : grille d'évaluation du risque de biais pour le neurodéveloppement

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Larsen et al. 2014	Élevé	Modéré	Modéré	Pas d'information	Faible	Modéré	Faible

- **Concordance des résultats** : Les résultats ne portant que sur une seule étude, la concordance est non estimable.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans l'article inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans l'article. La précision des estimations dans les études de cohorte était élevée telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.

- **Caractère généralisable** : La population, le régime végétarien et le comparateur sont tels que les résultats rapportés dans l'étude incluse sont généralisables à la population française.

Tableau 58 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le neurodéveloppement

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Neurodéveloppement	Faible	Non estimable	Élevé	Élevée	Élevé

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime lacto-ovovégétarien et un régime végétalien, comparés à un régime incluant de la viande hors volaille, n'est pas associé à l'âge d'acquisition de la position assise ou de la marche. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien, comparés à un régime incluant de la viande hors volaille, n'est pas associé aux difficultés comportementales de l'enfant. Le poids des preuves est faible.

3.3 Liens entre les régimes végétariens et le statut nutritionnel

L'évaluation du poids des preuves pour l'effet des régimes végétariens sur le statut nutritionnel a été divisée par nutriment ou par groupe de nutriments. Toutefois, un PECO unique a été établi sur la base des relations générales entre les régimes végétariens et le statut en nutriments.

Seuls les nutriments pour lesquels existent *a priori* des marqueurs de répercussion biologique ont fait l'objet d'une évaluation. En effet, le GT a privilégié les marqueurs de répercussion biologique, et les marqueurs d'exposition ne viennent qu'en appui pour interpréter les résultats obtenus avec les marqueurs de répercussion biologique. Pour les nutriments étudiés, le GT a retenu des marqueurs de répercussion biologique interprétables et n'a donc pas retenu des marqueurs peu spécifiques d'altération du statut nutritionnel. En effet, ces marqueurs sont soit déterminés par d'autres facteurs que l'alimentation, soit influencés par plusieurs nutriments ou dans des sens opposés. Le tableau 60 présente les nutriments analysés par le GT et les marqueurs de répercussion biologique et d'exposition étudiés dans les articles retenus.

Tableau 59 : marqueurs de répercussion biologique et d'exposition des nutriments analysés

Nutriments	Marqueurs de répercussion biologique	Marqueurs d'exposition
Vitamine D	Concentration sérique en 25-hydroxyvitamine D	
Ca et P	Concentration sanguine en parathormone Marqueurs de résorption osseuse	
Cuivre	Concentration sanguine en ceruloplasmine	Concentrations en cuivre mesurées dans le plasma et dans les cheveux
Fer	Concentration sanguine en hémoglobine Numération des globules rouges Hématocrite	Concentrations sanguines du fer et de la ferritine Coefficient de saturation de la transferrine Concentration sanguine de la transferrine Capacité totale de fixation du fer
Iode	Concentrations sériques de l'hormone thyroestimulante et de la thyroxine libre	Concentration urinaire en iode
Protéines	Albuminémie Concentration plasmatique en protéines totales	
Sélénium	Activité des glutathion peroxydases et concentration en sélénoprotéines dans le plasma et les érythrocytes	Concentrations en sélénium mesurées dans le plasma, les érythrocytes, les urines ou dans les cheveux
Vitamines B1 et B2	Pourcentage d'activation de la transcétolase érythrocytaire par le pyrophosphate de thiamine et celui de la glutathion réductase érythrocytaire par la riboflavine	Concentrations plasmatiques et urinaires en vitamine B1 et B2

Vitamines B6, B9, B12	Concentration sérique en acide méthylmalonique (pour la vitamine B12) Coefficient d'activation de l'aspartate-aminotransférase érythrocytaire (pour la vitamine B6) Concentration sérique en homocystéine (pour les vitamines B6, B9, B12)	Concentrations en cobalamines, holotranscobalamine, en folates, en vitamine B6
Zinc	Activités de la superoxyde dismutase et des phosphatases alcalines	Concentrations en zinc mesurées dans le sang, la salive, l'urine et dans les cheveux

Ainsi, les nutriments pour lesquels il n'y a que des marqueurs d'exposition n'ont pas été évalués. Ce chapitre n'aborde donc pas les nutriments suivants : acides gras, vitamine B5, magnésium, manganèse et chrome.

Pour les vitamines C, A, E et B8, aucun article respectant les critères d'inclusion ne rapportait de résultats sur des marqueurs de répercussion biologique. Neuf articles sur le statut en vitamine C, A, E et B8 n'ont donc pas été évalués par le GT (Laskowska-Klita *et al.* 2011; Lombard et Mock 1989; Nagyová *et al.* 1998; Pronczuk, Kipervarg et Hayes 1992; Reddy et Sanders 1992; Sanders et Roshanai 1992; Szeto, Kwok et Benzie 2004; Toohey *et al.* 1998; Zino *et al.* 1998).

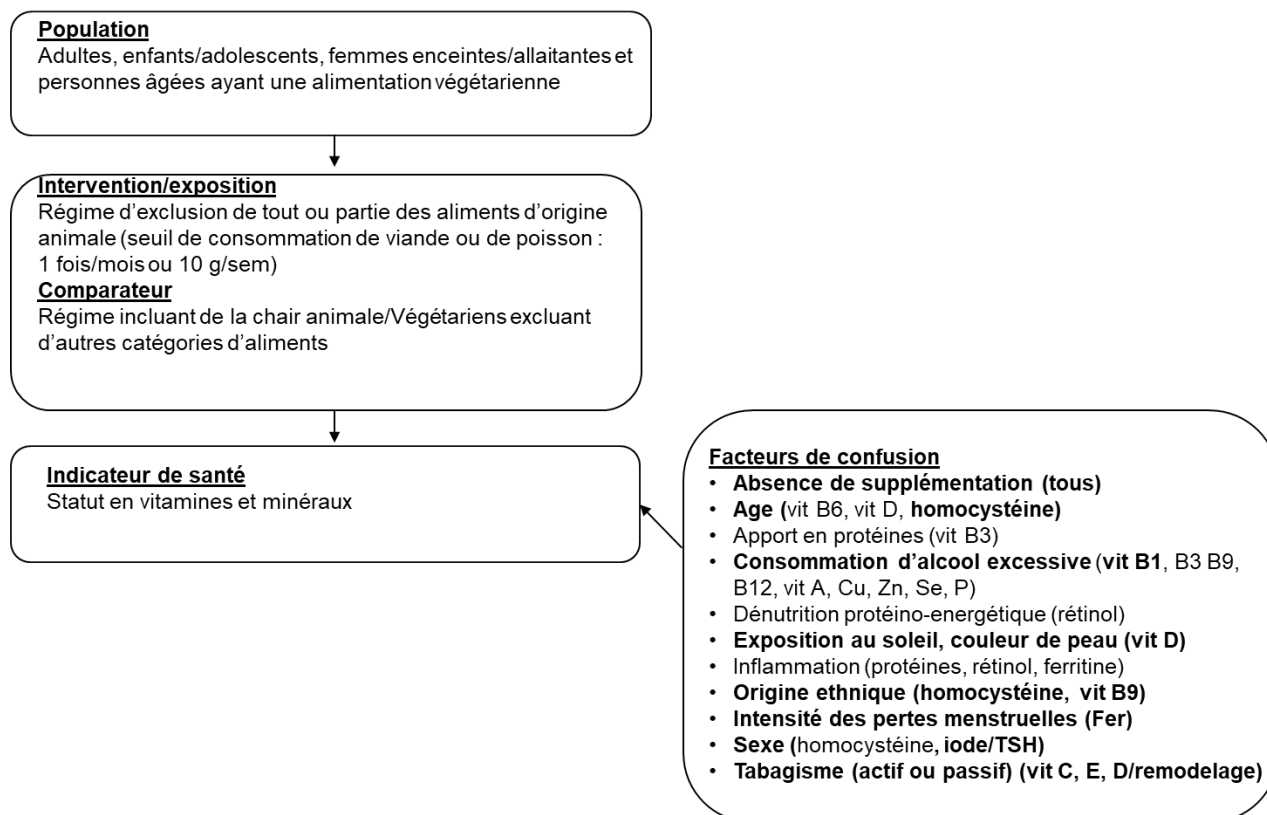


Figure 18 : PECO illustrant le lien entre les régimes végétariens comparé à un régime incluant de la chair animale et le statut nutritionnel. Les facteurs de confusion clés sont indiqués en gras

3.3.1 Calcium, phosphore et vitamine D

La revue systématique a retenu cinq articles scientifiques publiés entre 1975 et 2018 portant, entre autres, sur la relation entre un régime végétarien et le statut en calcium, vitamine D et phosphore. Les cinq articles reposent sur des études transversales (Chan, Jaceldo-Siegl et Fraser 2009; Dent et Gupta 1975; Elorinne *et al.* 2016; Hansen *et al.* 2018; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites en Corée du Sud (un article), au Danemark (un article), aux États-Unis (un article), en Finlande (un article) et au Royaume-Uni (un article).

Le nombre de participants variait de 41 (Elorinne *et al.* 2016) à 428 (Chan, Jaceldo-Siegl et Fraser 2009). L'âge moyen des participants variait de 31 ans chez les végétaliens dans une étude (Hansen *et al.* 2018) à 63 ans chez les « blancs non hispaniques » dans une autre étude (Chan, Jaceldo-Siegl et Fraser 2009). L'origine ethnique des participants était rapportée dans trois études, la première incluant une majorité de participants « blancs non hispaniques » (Chan, Jaceldo-Siegl et Fraser 2009), la seconde une majorité d'« asiatiques » (Dent et Gupta 1975) et la troisième avec uniquement des participants « européens » (Hansen *et al.* 2018).

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Parmi les cinq articles inclus, quatre n'ont pas rapporté de définition des régimes (Dent et Gupta 1975; Elorinne *et al.* 2016; Hansen *et al.* 2018 ; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007) et parmi ceux-ci un article a rapporté que la classification des régimes reposait sur une auto-déclaration (Elorinne *et al.* 2016). Dent *et al.* ont rapporté que les végétariens étudiés étaient des « végétariens stricts », terme interprété ici comme désignant des végétariens (Dent et Gupta 1975).

Dans deux articles, les auteurs ont rapporté avoir utilisé des questionnaires sur les habitudes alimentaires (Chan, Jaceldo-Siegl et Fraser 2009; Elorinne *et al.* 2016). Dans un article, les consommations ont été mesurées à l'aide de trois rappels de 24 h (M.-H. Kim, Choi et Sung 2007). Dans deux autres articles, les consommations ont été mesurées par des carnets de 3 ou 4 jours (Elorinne *et al.* 2016; Hansen *et al.* 2018).

L'ancienneté des régimes végétariens était rapportée dans trois articles et variait de 1 an au minimum dans une étude (Hansen *et al.* 2018), à 9 ans en moyenne dans une autre étude (Elorinne *et al.* 2016).

La consommation de compléments alimentaires était considérée dans tous les articles. Un article a rapporté que les participants ne consommaient pas de compléments alimentaires (M.-H. Kim, Choi et Sung 2007) et un article a rapporté l'absence de consommation de compléments alimentaires contenant de la vitamine D (Dent et Gupta 1975). Tous les autres articles ont rapporté la consommation de compléments alimentaires contenant de la vitamine D (Chan, Jaceldo-Siegl et Fraser 2009; Elorinne *et al.* 2016; Hansen *et al.* 2018) ou du calcium (Elorinne *et al.* 2016).

■ Évaluation des indicateurs de santé

Le marqueur de répercussion biologique du statut en vitamine D est la concentration sérique en 25-hydroxyvitamine D. Le seuil en vitamine D considéré satisfaisant est de 20 ng/mL, soit 50 nmol/L (Anses 2021). Pour l'équilibre phosphocalcique, lui-même dépendant du statut en vitamine D, les marqueurs de répercussion biologique sont les concentrations sanguines en parathormone (PTH) et les marqueurs de résorption osseuse (phosphatase alcaline,

propeptide N-terminal du procollagène de type 1 (PINP), télopeptides C-terminaux du collagène (CTX) et déoxypyridinoline (DPD)).

N'étant pas associés à la consommation de calcium et de phosphore, les concentrations sanguines en calcium et phosphore ne sont pas des marqueurs d'exposition, elles n'ont donc pas été considérées.

■ Analyse des résultats

Un article n'a pas montré de différence de concentration sanguine en 25-hydroxyvitamine D entre un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale, malgré des apports alimentaires en vitamine D et des niveaux d'exposition (durée et surface corporelle exposée au soleil) plus faibles chez les participants végétariens « blancs non hispaniques » (Chan, Jaceldo-Siegl et Fraser 2009). Un autre article a rapporté qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration en 25-hydroxyvitamine D plus basse, cependant l'origine ethnique différait entre les deux groupes (femmes « asiatiques » et « caucasiennes ») et les apports alimentaires et les niveaux d'exposition au soleil n'étaient pas rapportés. Les auteurs n'ont pas rapporté de différence entre les différents groupes de femmes « asiatiques » (Dent et Gupta 1975). Un autre article a rapporté des concentrations en DPD plus faible entre un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale (M.-H. Kim, Choi et Sung 2007).

Deux articles ont rapporté qu'un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à une concentration plasmatique en 25-hydroxyvitamine D plus basse (Elorinne *et al.* 2016; Hansen *et al.* 2018). Dans un de ces articles, les auteurs ont estimé que le risque de carence (prévalence d'individus ayant des concentrations en 25-hydroxyvitamine D inférieures à 25 nmol/L) était plus élevé chez les végétaliens (Hansen *et al.* 2018). Cet article a également rapporté des concentrations sanguines en parathormone, phosphatase alcaline, PINP, CTX, et un risque d'hyperparathyroïdie secondaire (PTH >6,9 pmol/L), plus élevés chez les végétaliens.

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : les facteurs de confusion clés mis en évidence par le GT étaient la prise de compléments alimentaires contenant de la vitamine D, du calcium ou du phosphore et, pour la vitamine D, les facteurs de variation de la synthèse endogène de vitamine D (durée de l'exposition au soleil, surface cutanée exposée et phototype cutané), qui n'ont pas tous été pris en compte dans les cinq articles (Dent et Gupta 1975; Elorinne *et al.* 2016; Hansen *et al.* 2018 ; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007 ; Chan, Jaceldo-Siegl et Fraser 2009). Quatre articles n'ont pas rapporté les critères utilisés pour la catégorisation du régime végétarien, ce qui entraîne un risque de biais lié à la classification de l'exposition (Dent et Gupta 1975; Elorinne *et al.* 2016; Hansen *et al.* 2018 ; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007).

Tableau 60 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut et l'équilibre phosphocalcique

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Dent <i>et al.</i> 1975	Elevé	Faible	Très élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Kim <i>et al.</i> 2007	Elevé	Faible	Très élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Chan <i>et al.</i> 2009	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Elorinne <i>et al.</i> 2016	Très élevé	Faible	Très élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Hansen <i>et al.</i> 2018	Très Elevé	Faible	Très élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : pour le statut en vitamine D, les résultats sont concordants pour le régime végétarien et végétalien.

Pour l'équilibre vitaminophosphocalcique, les résultats portant sur un seul article, la concordance est non estimable.

- **Caractère direct** : les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans les articles inclus.
- **Précision** : les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles et les effectifs étaient généralement modérés.
- **Caractère généralisable** : la plupart des populations, des régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française. Toutefois, il peut être considéré que certains régimes végétariens anciens sont peu représentatifs des régimes végétariens actuels.

Tableau 61 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en vitamine D et l'équilibre phosphocalcique

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Statut en vitamine D	Faible	Élevée	Élevé	Faible	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, est associé à une concentration sanguine en 25-hydroxyvitamine D plus basse. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétarien ou un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à un statut vitamine D et un équilibre phosphocalcique plus faible. Le poids des preuves est faible.

Pour le régime lacto-ovovégétarien, l'absence d'étude sur le statut en vitamine D, calcium ou en phosphore ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.3.2 Cuivre

La revue systématique a retenu quatre articles scientifiques publiés entre 1983 et 2007 portant, entre autres, sur la relation entre un régime végétarien et le statut en cuivre. Trois articles reposent sur des études transversales (Gibson, Anderson et Sabry 1983; Kadrabová *et al.* 1995; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007) et un article sur un essai croisé (Hunt, Matthys et Johnson 1998).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites au Canada chez des adventistes du septième jour (un article), en Corée du Sud (un article), aux États-Unis (un article) et en Slovaquie (un article).

Le nombre de participants variait de 21 (Hunt, Matthys et Johnson 1998) à 88 (Kadrabová *et al.* 1995). L'âge moyen des participants variait de 33 ans (Hunt, Matthys et Johnson 1998) à 69 ans chez les végétariens de l'étude de Gibson *et al.* (Gibson, Anderson et Sabry 1983).

Les origines ethniques des participants n'étaient rapportées dans aucune étude.

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Parmi les quatre articles inclus, trois n'ont pas rapporté les critères ou méthode utilisés pour le classement des individus dans les régimes (Gibson, Anderson et Sabry 1983; Kadrabová *et al.* 1995; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007).

Dans l'essai croisé contrôlé, les participantes suivaient un régime lacto-ovovégétarien et un régime incluant de la chair animale pendant huit semaines chacun selon un protocole croisé. Le régime lacto-ovovégétarien contenait des légumineuses tous les jours, des céréales complètes et plus de fruits et légumes que le régime incluant de la chair animale. Le régime lacto-ovovégétarien incluait 25 % de moins de protéines, 12 % de moins de lipides, 16 % de plus de glucides, ainsi que 2,5 fois plus de fibres que le régime incluant de la chair animale. Les aliments étaient pesés et fournis par le centre. Le café et le thé étaient exclus des deux régimes (Hunt, Matthys et Johnson 1998).

Pour les études d'observation, l'ancienneté des régimes variait de 1 an au minimum dans une étude (Kadrabová *et al.* 1995) à plus de 20 ans dans une autre étude (M.-H. Kim, Choi et Sung 2007).

La consommation de compléments alimentaires n'était pas rapportée dans un article (Gibson, Anderson et Sabry 1983). Trois articles ont rapporté qu'il n'y avait pas de consommation de compléments alimentaires chez les participants (Kadrabová *et al.* 1995; Hunt, Matthys et Johnson 1998; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007).

■ Évaluation de l'indicateur de santé

Le marqueur de répercussion biologique du cuivre est la céruloplasmine.

Les marqueurs d'exposition sont les concentrations en cuivre mesurées dans le plasma et dans les cheveux.

■ Analyse des résultats

Un article a montré qu'un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration en céruloplasmine plus faible (Hunt, Matthys et Johnson 1998).

Trois articles ont montré qu'un régime végétarien ou un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à une concentration sérique et plasmatique en cuivre plus faible (Hunt, Matthys et Johnson 1998; Kadrabová *et al.* 1995; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007).

Un article n'a pas montré de différence de concentration en cuivre dans les cheveux chez les participants suivant un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale (Gibson, Anderson et Sabry 1983).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : le facteur de confusion clé identifié par le GT était la prise de compléments alimentaires, qui n'a pas été considérée dans un article (Gibson, Anderson et Sabry 1983). De plus, trois articles n'ont pas rapporté les critères utilisés pour l'identification du régime, ce qui entraîne un risque de biais lié à la classification de l'exposition (Gibson, Anderson et Sabry 1983; Kadrabová *et al.* 1995; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007).

Tableau 62 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en cuivre

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Écarts aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Gibson <i>et al.</i> 1983	Très élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Kadrabova <i>et al.</i> 1995	Faible	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Hunt <i>et al.</i> 1998	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Kim <i>et al.</i> 2007	Faible	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Pour le régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale, les résultats sont concordants.
- **Caractère direct** : les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans les articles inclus.
- **Précision** : les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles et les effectifs étaient généralement faibles.
- **Caractère généralisable** : la plupart des populations, des régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française. Toutefois, il peut être considéré que les populations des adventistes du septième jour sont peu représentatives de la population française. De même, le résultat d'un essai croisé fondé sur une modalité particulière d'un régime végétarien ne peut pas représenter l'ensemble des régimes végétariens.

Tableau 63 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en cuivre

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Statut en cuivre	Modéré	Elevée	Élevé	Faible	Faible

■ Conclusion

L'absence d'étude généralisable ne permet pas de conclure sur le marqueur de répercussion biologique (la céruloplasmine), et le poids des preuves est non estimable.

Le GT conclut qu'un régime végétarien ou lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à une concentration en cuivre dans le sang et dans les cheveux plus faible. Le poids des preuves est faible.

Pour le régime végétalien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

3.3.3 Fer

La revue systématique a retenu vingt-cinq articles scientifiques publiés entre 1987 et 2018 portant, entre autres, sur la relation entre un régime végétarien et le statut en fer. Vingt-quatre articles reposent sur des études transversales (Donovan et Gibson 1995; Elorinne *et al.* 2016; Haddad *et al.* 1999; Harman et Parnell 1998; Helman et Darnton-Hill 1987; Hua, Stoohs et Facchini 2001; M.H. Kim et Bae 2012; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1997; Larsson et Johansson 2002; Lee et Krawinkel 2011; Li *et al.* 2000; Nieman *et al.* 1989; Obeid *et al.* 2002; Reddy et Sanders 1990; Sambol *et al.* 2009; Schüpbach *et al.* 2017; Śliwińska *et al.* 2018; Thane, Bates et Prentice 2003; Thane *et al.* 2000; Wilson et Ball 1999; Woo *et al.* 1998; Yen *et al.* 2008; Y.-C. Huang *et al.* 1999), et un article sur une étude prospective (Koebnick *et al.* 2001).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites en Allemagne (deux articles), en Australie (trois articles), au Canada (un article), en Corée du sud (trois articles), en Croatie (un article), aux États-Unis (trois articles), en Finlande (un article), à Hong Kong (un article), en Nouvelle-Zélande (un article), en Pologne (un article), au Royaume-Uni (trois articles), en Slovaquie (un article), en Suède (un article), en Suisse (un article), et à Taïwan (deux articles).

Le nombre de participants variait de 36 (Nieman *et al.* 1989) à 1520 (Thane, Bates et Prentice 2003). L'âge des participants variait de 1,5 à 4,5 ans dans l'étude de Thane *et al.* (âge moyen non rapporté) (Thane *et al.* 2000) à 81 ans en moyenne chez les végétariens de l'étude de Woo *et al.* (Woo *et al.* 1998). Les origines ethniques des participants étaient rapportées dans une étude conduite au Royaume-Uni (Reddy et Sanders 1990) et une conduite aux États-Unis (Nieman *et al.* 1989), avec une majorité de participants « caucasiens » dans les deux cas.

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Parmi les vingt-cinq articles inclus, dix n'ont pas rapporté les critères ou la méthode utilisés pour le classement des individus dans les régimes (Elorinne *et al.* 2016; M.H. Kim et Bae 2012; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1997; Obeid *et al.* 2002; Reddy et Sanders 1992; Schüpbach *et al.* 2017; Śliwińska *et al.* 2018; Thane, Bates et Prentice 2003; Woo *et al.* 1998). De plus, dans deux articles, les régimes ont été autodéclarés et non identifiés à partir de données de consommation (Elorinne *et al.* 2016; Obeid *et al.* 2002).

Dans trois articles, les consommations alimentaires ont été identifiées à l'aide de questionnaires de fréquence (Donovan et Gibson 1995; Harman et Parnell 1998; Li *et al.* 2000). Dans les autres articles, les consommations alimentaires ont été identifiées à partir de un à quatre rappels de 24h (Haddad *et al.* 1999; M.H. Kim et Bae 2012; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007; Larsson et Johansson 2002; Śliwińska *et al.* 2018; Woo *et al.* 1998), d'un carnet alimentaire (Elorinne *et al.* 2016; Y.-C. Huang *et al.* 1999; Koebnick *et al.* 2001; Lee et Krawinkel 2011; Nieman *et al.* 1989; Reddy et Sanders 1990; Thane, Bates et Prentice 2003; Thane *et al.* 2000; Wilson et Ball 1999; Yen *et al.* 2008), d'un entretien, ou à l'aide d'un questionnaire sur les habitudes alimentaires (Harman et Parnell 1998; Helman et Darnton-Hill 1987; Hua, Stoohs et Facchini 2001; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1997; Obeid *et al.* 2002; Sambol *et al.* 2009).

L'ancienneté des régimes végétariens n'était pas rapportée dans six articles (Harman et Parnell 1998; Obeid *et al.* 2002; Reddy et Sanders 1990; Sambol *et al.* 2009; Thane, Bates et Prentice 2003; Thane *et al.* 2000). Lorsqu'elle était rapportée, l'ancienneté variait de 6 mois au minimum dans une étude (Li *et al.* 2000) à plus de 47 ans en moyenne dans une autre étude (Nieman *et al.* 1989).

La consommation de compléments alimentaires n'était pas rapportée dans huit articles (Hua, Stoohs et Facchini 2001; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007; Nieman *et al.* 1989; Obeid *et al.* 2002; Sambol *et al.* 2009; Śliwińska *et al.* 2018; Thane *et al.* 2000; Woo *et al.* 1998). Six articles ont rapporté qu'il n'y avait pas de consommation de compléments alimentaires chez les participants (M.H. Kim et Bae 2012; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1997; Lee et Krawinkel 2011; Li *et al.* 2000; Schüpbach *et al.* 2017). Onze articles ont rapporté la consommation de compléments alimentaires contenant du fer ou un mélange de vitamines et minéraux (Donovan et Gibson 1995; Elorinne *et al.* 2016; Haddad *et al.* 1999; Harman et Parnell 1998; Helman et Darnton-Hill 1987; Y.-C. Huang *et al.* 1999; Larsson et Johansson 2002; Reddy et Sanders 1990; Thane, Bates et Prentice 2003; Wilson et Ball 1999; Yen *et al.* 2008). Dans un article, les consommateurs de compléments alimentaires contenant du fer semblaient avoir été exclus sans que cela soit explicité par les auteurs (Koebnick *et al.* 2001).

■ Évaluation des indicateurs de santé

Les marqueurs de répercussion biologique analysés dans cette section sont la concentration sanguine en hémoglobine, la numération des globules rouges et l'hématocrite.

Le volume globulaire moyen et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine n'ont pas été pris en compte dans le cas du fer car difficilement interprétables sur le plan clinique.

Les marqueurs d'exposition sont :

- les concentrations sanguines du fer et de la ferritine, et le coefficient de saturation de la transferrine, qui diminuent quand le statut nutritionnel se dégrade ;
- la concentration sanguine de la transferrine et la capacité totale de fixation du fer (TIBC, équivalente à la concentration de la transferrine), qui augmente quand le statut nutritionnel se dégrade.

Les concentrations en hémoglobine peuvent être comparées au seuil de 120 g/L, celles de ferritine au seuil de 15 µg/L et l'hématocrite à 0,36, car ces seuils sont considérés comme le reflet d'une déplétion des réserves en fer (World Health 2020).

Aucune étude n'a rapporté d'évaluation de la prévalence de l'anémie ferriprive, considérée comme l'association d'un faible niveau de l'hémoglobine ou de l'hématocrite à des marqueurs de déficience concernant plus spécifiquement le fer.

■ Analyse des résultats

Quatre articles ont rapporté qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une **concentration en hémoglobine** plus basse (Krajcovicová-Kudláčková *et al.* 1997; Reddy et Sanders 1990; Thane, Bates et Prentice 2003; Woo *et al.* 1998). Parmi ces quatre articles, deux portaient spécifiquement sur des femmes (Reddy et Sanders 1990; Woo *et al.* 1998) et deux sur des adolescents (Krajcovicová-Kudláčková *et al.* 1997; Thane, Bates et Prentice 2003). Dans l'article de Woo *et al.*, la proportion de femmes anémiques (concentration en hémoglobine sous le seuil de 120 g/L) était plus élevée chez celles suivant un régime végétarien comparé à celles suivant un régime incluant de la chair animale. Dans un des articles, la concentration en hémoglobine était plus faible chez les femmes végétariennes d'origine indienne, mais pas chez les femmes végétariennes « caucasiennes », sans différence de proportion de femmes anémiques (concentration en hémoglobine sous le seuil retenu par les auteurs de 110 g/L) entre les différents groupes (Reddy et Sanders 1990). La proportion de femmes anémiques (c'est-à-dire avec une concentration en hémoglobine sous le seuil de 120 g/L) était plus élevée chez les adolescentes (Thane, Bates et Prentice 2003) et les femmes âgées (Woo *et al.* 1998) suivant un régime végétarien, comparé à celles suivant un régime incluant de la chair animale. Cette différence n'a pas été trouvée dans une étude chez les femmes adultes (Lee et Krawinkel 2011). Cinq articles n'ont pas rapporté d'association entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et la concentration en hémoglobine (Harman et Parnell 1998; Y.-C. Huang *et al.* 1999; Lee et Krawinkel 2011; Nieman *et al.* 1989; Yen *et al.* 2008). De plus, les auteurs d'un article ont déclaré ne pas avoir observé de différence chez les jeunes enfants (1,5-4,5 ans) suivant un régime végétarien mais n'ont pas rapporté leurs résultats numériques (Thane *et al.* 2000).

Deux articles ont rapporté qu'un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à une concentration en hémoglobine plus basse (Li *et al.* 2000; Wilson et Ball 1999). Quatre articles n'ont pas trouvé de différence dans la concentration en hémoglobine avec un régime lacto-ovovégétarien ou végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale (Donovan et Gibson 1995; Haddad *et al.* 1999; Sambol *et al.* 2009; Schüpbach *et al.* 2017). Un dernier article n'a pas rapporté de différence de concentration en hémoglobine entre les adultes consommant un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien ou lacto-végétarien (Obeid *et al.* 2002).

Un article a rapporté qu'un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à une **numération des globules rouges** plus basse (Li *et al.* 2000).

Un article a rapporté que **l'hématocrite** était plus bas chez des adultes suivant un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale, mais cette différence n'était pas observée chez les enfants (Yen *et al.* 2008). Dans un autre article (Lee et Krawinkel 2011), l'hématocrite était plus bas chez des adultes suivant un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale (Lee et Krawinkel 2011). Enfin, un article chez des femmes âgées n'a pas rapporté de différences d'hématocrite chez celles suivant un régime végétarien comparé à celles suivant un régime incluant de la chair animale (Nieman *et al.* 1989).

Un article a rapporté que l'hématocrite était plus bas chez des adultes suivant un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale, néanmoins la proportion de femmes dans le groupe des végétaliens était plus élevée que dans l'autre groupe (Elorinne *et al.* 2016). Des différences d'hématocrite n'ont pas été trouvées dans un autre article dont les analyses étaient stratifiées selon le sexe (Haddad *et al.* 1999). Un article n'a pas montré de

différence non plus chez des adultes suivant un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale (Donovan et Gibson 1995). Un article a rapporté que l'hématocrite était plus élevé chez des adultes suivant un régime végétalien ou un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale (Sambol *et al.* 2009).

Sept articles ont rapporté que les **concentrations de ferritine sérique** étaient plus basses chez les adultes suivant un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale (Helman et Darnton-Hill 1987; Y.-C. Huang *et al.* 1999; M.H. Kim et Bae 2012; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007; Lee et Krawinkel 2011; Reddy et Sanders 1990; Yen *et al.* 2008). Deux articles ont également rapporté cette association chez les adolescentes de 15 à 18 ans (Thane, Bates et Prentice 2003) et chez les jeunes enfants (Yen *et al.* 2008). Un article n'a pas rapporté de différence chez des adultes (Harman et Parnell 1998). Les auteurs d'un autre article ont indiqué ne pas avoir trouvé de différence chez les jeunes enfants (résultats numériques non rapportés) (Thane *et al.* 2000).

Un article a montré que les concentrations de ferritine sérique étaient plus basses chez les hommes adultes suivant un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale (Haddad *et al.* 1999). Quatre autres articles ont rapporté qu'un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à des concentrations de ferritine sérique plus basses (Wilson et Ball 1999; Li *et al.* 2000; Hua, Stoohs et Facchini 2001; Elorinne *et al.* 2016). Un article n'a pas rapporté de différence chez les adolescentes suivant un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale (Donovan et Gibson 1995). Un autre article n'a pas rapporté de différence chez les femmes enceintes suivant un régime lacto-ovovégétarien comparé aux faibles consommatrices de chair animale (Koebnick *et al.* 2001). Un article n'a pas non plus rapporté de différence chez les femmes ou les hommes adultes suivant un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale (Śliwińska *et al.* 2018).

Un article a rapporté que la **capacité totale de fixation du fer** était plus élevée chez les hommes suivant un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale, sans que le **coefficient de saturation de la transferrine** soit différent (Y.-C. Huang *et al.* 1999). Un autre article a rapporté que les adolescentes de 15 à 18 ans suivant un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale avaient un risque plus élevé d'avoir un coefficient de saturation de la transferrine bas (<15%) (Thane, Bates et Prentice 2003).

Un article n'a pas observé cette différence de capacité totale de fixation du fer et de coefficient de saturation de la transferrine chez les adolescentes suivant un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale (Donovan et Gibson 1995). Un article n'a pas rapporté de différence pour le coefficient de saturation de la transferrine et la capacité totale de fixation du fer entre les adultes consommant un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien ou lacto-végétariens (Obeid *et al.* 2002). Un dernier article n'a pas rapporté de différence pour les concentrations de transferrine chez les femmes ou les hommes adultes suivant un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale (Śliwińska *et al.* 2018).

Un article a rapporté qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à des **concentrations de fer sérique** plus basses chez les adolescents (Krajcovicová-Kudláčková *et al.* 1997). Deux études n'ont pas trouvé cette différence chez des adultes (Y.-C. Huang *et al.* 1999; Yen *et al.* 2008) et des enfants (Yen *et al.* 2008). Un article n'a pas rapporté de différence de concentration en fer sérique chez les adultes consommant un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien ou lacto-végétariens (Obeid

et al. 2002). Un article a rapporté que les concentrations de fer sérique étaient plus élevées chez les adultes suivant un régime végétalien ou un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale (Sambol *et al.* 2009). Un autre article n'a pas trouvé cette différence (Śliwińska *et al.* 2018).

Une étude conduite chez les adolescents ayant étudié un indicateur combinant les informations concernant le niveau de fer plasmatique, la capacité totale de fixation de fer et la ferritine plasmatique, n'a pas rapporté de différence entre les jeunes adultes (16 à 20 ans) suivant un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale (Larsson et Johansson 2002).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : les facteurs de confusion clés mis en évidence par le GT étaient la prise de compléments alimentaires contenant du fer et la présence et l'intensité des pertes menstruelles, qui n'ont pas été considérées dans treize des vingt-cinq articles inclus (Donovan et Gibson 1995; Elorinne *et al.* 2016; Haddad *et al.* 1999; Harman et Parnell 1998; Hua, Stoohs et Facchini 2001; Y.-C. Huang *et al.* 1999; Larsson et Johansson 2002; Obeid *et al.* 2002; Sambol *et al.* 2009; Śliwińska *et al.* 2018; Thane *et al.* 2000; Wilson et Ball 1999; Yen *et al.* 2008). Sept articles n'ont pas rapporté non plus quels critères ont été utilisés pour la catégorisation du régime végétarien, ce qui entraîne un risque de biais lié à la classification de l'exposition (Elorinne *et al.* 2016; M.H. Kim et Bae 2012; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007; Reddy et Sanders 1992; Śliwińska *et al.* 2018; Thane, Bates et Prentice 2003; Woo *et al.* 1998).

Tableau 64 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en fer

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Écarts aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Helman <i>et al.</i> 1987	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Nieman <i>et al.</i> 1989	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Reddy <i>et al.</i> 1990	Élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Donovan <i>et al.</i> 1995	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Krajcovicova-Kudlackova, <i>et al.</i> 1997	Élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Harman <i>et al.</i> 1998	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Woo <i>et al.</i> 1998	Élevé	Élevé	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Huang <i>et al.</i> 1999	Très élevé	Faible	Modéré	Non applicable	Faible	Faible	Faible

Haddad <i>et al.</i> 1999	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Wilson <i>et al.</i> 1999	Très élevé	Faible	Modéré	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Li <i>et al.</i> 2000	Faible	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Thane <i>et al.</i> 2000	Très élevé	Faible	Modéré	Non applicable	Faible	Faible	Élevé
Hua <i>et al.</i> 2001	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Koebnick <i>et al.</i> 2001	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Larsson <i>et al.</i> 2002	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Obeid <i>et al.</i> 2002	Très élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Thane <i>et al.</i> 2003	Élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Modéré	Faible
Kim <i>et al.</i> 2007	Faible	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Yen <i>et al.</i> 2008	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Sambol <i>et al.</i> 2009	Très élevé	Faible	Modéré	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Lee <i>et al.</i> 2011	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	faible	Faible	Faible
Kim <i>et al.</i> 2012	Faible	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Elorinne <i>et al.</i> 2016	Très élevé	Faible	Très élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Schüpbach <i>et al.</i> 2017	Élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Modéré	Faible	Faible
Śliwińska <i>et al.</i> 2018	Très élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible

- Concordance des résultats** : Concernant les marqueurs de répercussion biologique, les résultats sont concordants pour le régime végétarien comparé au régime incluant de la chair animale. Néanmoins, les résultats sont discordants pour le régime lacto-ovovégétarien ou végétalien comparé au régime incluant de la chair animale pour l'hématocrite. Concernant la numération des globules rouges, les résultats significatifs portant sur un seul article, la concordance est non estimable.

Concernant les marqueurs d'exposition (concentrations en fer sérique, en ferritine, en transferrine, capacité totale de fixation du fer et coefficient de saturation de la transferrine), les résultats sont concordants sauf pour les concentrations de fer sérique pour lesquels les résultats sont contradictoires.

- **Caractère direct** : les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans les articles inclus.
- **Précision** : les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles et les effectifs étaient généralement modérés.
- **Caractère généralisable** : La plupart des populations, des régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française. Les populations des adventistes du septième jour et des bouddhistes taiwanais sont cependant probablement peu représentatives de la population française.

Tableau 65 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en fer

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Statut en fer	Faible	Modérée	Élevé	Faible	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, est associé à une concentration en hémoglobine ou un hémocrite plus basse. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime lacto-ovovégétarien ou végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, est associé à une concentration en hémoglobine plus basse et n'est pas associé à l'hématocrite. Pour ces deux conclusions, le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien et la concentration en hémoglobine. Le poids des preuves est non estimable.

Le GT conclut qu'un régime végétarien, lacto-ovovégétarien ou végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, est associé à une concentration de ferritine plus basse. Le poids des preuves est modéré.

Le GT conclut qu'il n'y a pas d'étude pour évaluer le lien entre un régime végétarien, régime lacto-ovovégétarien ou végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale et le risque d'anémie ferriprive. Le poids des preuves est non estimable.

Le GT conclut qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à un coefficient de saturation de la transferrine plus bas chez les adolescentes et à une capacité totale de fixation du fer plus élevée chez l'homme. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime lacto-ovovégétarien ou végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale n'est pas associé à une différence de coefficient de saturation de la transferrine. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien et le coefficient de saturation de la transferrine. Le poids des preuves est non estimable.

Le GT conclut qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à une concentration en fer sérique plus basse chez les adolescents. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime lacto-ovovégétarien ou végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à une concentration en fer sérique plus élevée. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien n'est pas associé à une différence de concentration en fer sérique. Le poids des preuves est faible.

3.3.4 Iode

La revue systématique a retenu cinq articles scientifiques publiés entre 2011 et 2018 portant, entre autres, sur la relation entre un régime végétarien et le statut en iode. Les cinq articles reposent sur des études transversales (Brantsaeter *et al.* 2018; Elorinne *et al.* 2016; Henjum *et al.* 2018; Leung *et al.* 2011; Schüpbach *et al.* 2017).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites aux États-Unis (un article), en Finlande (un article), en Norvège (deux articles) et en Suisse (un article).

Le nombre de participants variait de 41 (Elorinne *et al.* 2016) à 403 (Henjum *et al.* 2018). L'âge des participants variait de 22 ans (médiane) (Henjum *et al.* 2018) à 37 ans (moyenne) chez les végétariens (Leung *et al.* 2011). L'origine ethnique des participants n'était rapportée que dans l'étude conduite aux États-Unis qui incluait une majorité de participants d'origines « caucasienne » et « asiatique » (Leung *et al.* 2011).

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Parmi les cinq articles inclus, trois ont défini les régimes (Brantsaeter *et al.* 2018; Henjum *et al.* 2018; Leung *et al.* 2011), un article n'a pas rapporté les critères ou la méthode utilisés pour le classement des individus dans les régimes (Schüpbach *et al.* 2017) et un article a rapporté que les différents types de régimes ont été déclarés directement par les participants (Elorinne *et al.* 2016).

Les différents types de régimes ont été identifiés à l'aide d'un questionnaire sur les habitudes de consommation de chair animale, produits laitiers et œufs (Henjum *et al.* 2018), à partir de deux rappels de 24h, suivant la consommation de produits animaux durant ces deux jours (Brantsaeter *et al.* 2018). Dans un autre article, les consommations ont été mesurées par des carnets de 3 jours (Elorinne *et al.* 2016). Un article n'a pas rapporté la méthode utilisée pour déterminer les régimes (Leung *et al.* 2011).

L'ancienneté des régimes végétariens était rapportée dans trois articles et variait en moyenne de 3 ans (Schüpbach *et al.* 2017) à 11 ans (Leung *et al.* 2011).

La consommation de compléments alimentaires était rapportée dans tous les articles. Les participants ne consommaient pas de compléments alimentaires depuis au moins 14 jours avant le recueil des urines dans un seul article (Schüpbach *et al.* 2017).

■ Évaluation du marqueur de statut

Les marqueurs de répercussion biologique sont l'hormone thyroïdienne stimulante (TSH) et la thyroxine libre (T4) qui ont été dosées dans le sérum.

Les marqueurs d'exposition sont les concentrations urinaires en iode. Une valeur médiane inférieure au seuil de 100 µg/L indique une insuffisance d'apport, c'est-à-dire un risque de non couverture du besoin au niveau de la population, associé épidémiologiquement à un risque de carence (World Health 2007).

■ Analyse des résultats

Un seul article portait sur les marqueurs de répercussion biologique et n'a pas montré d'association entre un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien et la concentration sanguine en TSH et T4 (Leung *et al.* 2011).

Tous les articles inclus ayant rapporté des mesures de concentration urinaire en iode ont montré que les populations suivant un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale ou un régime lacto-ovovégétarien avaient une concentration médiane en iode urinaire numériquement plus faible, et inférieure à 100 µg/L (Elorinne *et al.* 2016; Leung *et al.* 2011; Schüpbach *et al.* 2017; Brantsaeter *et al.* 2018). *A contrario*, chez les populations suivant un régime contenant de la chair animale et les régimes lacto-ovovégétariens, les concentrations médianes étaient supérieures à 100 µg/L, à l'exception de trois articles qui ont rapporté une concentration médiane inférieure à 100 µg/L chez tous les individus quel que soit leur régime (Schüpbach *et al.* 2017; Henjum *et al.* 2018 ; Elorinne *et al.* 2016).

Un autre article a montré que les populations suivant un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale avaient à une concentration urinaire en iode plus faible (Henjum *et al.* 2018).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Les facteurs de confusion clés mis en évidence par le GT étaient la consommation de compléments alimentaires qui n'a pas été considérée dans trois articles sur cinq (Brantsaeter *et al.* 2018; Elorinne *et al.* 2016; Leung *et al.* 2011) et le sexe pour la mesure de la TSH qui n'a pas été pris en compte (Leung *et al.* 2011).

Tableau 66 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en iode

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Écarts aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Leung <i>et al.</i> 2011	Très élevé	Faible	Modéré	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Elorinne <i>et al.</i> 2016	Très élevé	Faible	Très élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Schüpbach <i>et al.</i> 2017	Elevé	Faible	Elevé	Non applicable	Modéré	Faible	Faible
Henjum <i>et al.</i> 2018	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Brantsaeter <i>et al.</i> 2018	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Tous les articles ont rapporté que les individus suivant un régime végétalien ou un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale ont un marqueur d'exposition en iode plus bas. L'ensemble des résultats sont concordants. Pour le régime végétarien, la concordance des résultats est non estimable car les résultats portent sur une seule étude. Concernant le marqueur de répercussion biologique (TSH) la concordance des résultats est non estimable car ils portent sur une seule étude.
- **Caractère direct** : les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans quatre des articles inclus. Dans une des études conduites en Norvège, les participants avaient été recrutés pour mesurer leur exposition aux mycotoxines des céréales (Brantsaeter *et al.* 2018).

- **Précision** : les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles et les effectifs étaient généralement modérés.
- **Caractère généralisable** : La plupart des populations, régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les articles inclus sont généralisables à la population française.

Tableau 67 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en iode

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Statut en iode	Faible	Élevée	Modéré	Faible	Élevé

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien n'est pas associé aux marqueurs de répercussion biologique du statut en iode. Le poids des preuves est faible. Pour le régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

Le GT conclut qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à des marqueurs d'exposition en iode plus faibles. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à des marqueurs d'exposition en iode plus faibles. Le poids des preuves est modéré.

Le GT conclut qu'un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien est associé à des marqueurs d'exposition en iode plus faibles. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale ou un régime lacto-ovovégétarien est associé à un statut en iode insuffisant. Le poids des preuves est faible.

3.3.5 Protéines

La revue systématique a retenu trois articles scientifiques publiés entre 1989 et 2008, portant, entre autres, sur la relation entre un régime végétarien et le statut en protéines. Les trois articles reposent sur des études transversales (Lombard *et al.* 1989; Yen *et al.* 2008; Haddad *et al.* 1999).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites aux États-Unis chez des adventistes du septième jour (deux articles) et à Taïwan (un article).

Le nombre de participants variait de 45 (Haddad *et al.* 1999) à 164 (Lombard *et al.* 1989). L'âge moyen des participants variait de 5 ans pour les enfants de l'étude de Yen *et al.* (Yen *et al.* 2010) à 36 ans chez les végétaliens de l'étude de Haddad *et al.* (Haddad *et al.* 1999).

Les origines ethniques des participants n'étaient rapportées dans aucune étude.

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Dans un article, le régime végétarien a été identifié à l'aide d'un questionnaire de fréquence (Lombard *et al.* 1989). Dans un autre article, le régime a été identifié à partir d'un rappel de 24 h et trois enregistrements alimentaires (Haddad *et al.* 1999). Dans le dernier article, un carnet alimentaire de trois jours était rempli par les parents pour eux et pour leur enfant (Yen *et al.* 2008).

L'ancienneté des régimes variait de 1,5 ans (médiane) pour les végétaliens adultes à 31 ans (médiane) chez les non-végétariens de l'étude de Lombard *et al.* (Lombard *et al.* 1989). Dans les deux autres études, elle variait de 4,5 ans en moyenne pour les enfants végétariens (Yen *et al.* 2008) à 12 ans chez les adultes lacto-ovovégétariens (Haddad *et al.* 1999).

La consommation de compléments alimentaires n'était pas rapportée dans l'article de Lombard *et al.* (Lombard *et al.* 1989). Les deux autres articles ont rapporté une consommation de compléments alimentaires contenant des vitamines ou minéraux (Haddad *et al.* 1999; Yen *et al.* 2010). Néanmoins, cette consommation n'a pas été considérée comme un facteur de confusion clé car les compléments alimentaires rapportés dans ces études ne sont pas susceptibles de contenir des protéines.

■ Évaluation de l'indicateur de santé

Les marqueurs de répercussion biologique des apports en protéines sont l'albuminémie et la mesure de la concentration plasmatique en protéines totales.

■ Analyse des résultats

Un article n'a pas montré de différence de concentration plasmatique en albumine entre un régime végétarien et un régime incluant de la chair animale chez l'adulte et chez l'enfant (Yen *et al.* 2008).

Chez des adventistes du septième jour, un article a montré qu'un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à une concentration en albumine plus élevée (Haddad *et al.* 1999). Dans le dernier article, aucune différence n'a été trouvée entre un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien, ou un régime incluant de la chair animale, de même qu'entre un régime lacto-ovovégétarien et un régime incluant de la chair animale, pour les concentrations en protéines totales et l'albumine (Lombard *et al.* 1989).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : le GT n'a pas mis en évidence de facteur de confusion clé. Un article n'a pas rapporté l'outil utilisé pour l'identification du régime, ce qui entraîne un risque de biais lié à la classification de l'exposition (Yen *et al.* 2008).

Tableau 68 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en protéines

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Écarts aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Lombard <i>et al.</i> 1989	Faible	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Haddad <i>et al.</i> 1999	Faible	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Yen <i>et al.</i> 2008	Faible	Faible	Modéré	Non applicable	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Pour le régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale, les résultats portant sur un seul article, la concordance est non estimable. Pour le régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale, les résultats sont concordants chez les adultes mais non estimables pour les enfants. Pour le régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien, les résultats portant sur un seul article, la concordance est non estimable.

- **Caractère direct** : les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans les articles inclus.
- **Précision** : les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles et les effectifs étaient généralement faibles.
- **Caractère généralisable** : la plupart des populations, des régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française. Toutefois, il peut être considéré que les populations des adventistes du septième jour sont peu représentatives de la population française.

Tableau 69 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en protéines

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Statut en protéines	Modéré	Elevée	Élevé	Faible	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à une albuminémie plus élevée. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétarien ou lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale n'est pas associé à l'albuminémie ni aux concentrations en protéines totales. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien n'est pas associé à l'albuminémie ni aux concentrations en protéines totales. Le poids des preuves est faible.

3.3.6 Sélénium

La revue systématique a retenu neuf articles scientifiques publiés entre 1983 et 2017 portant, entre autres, sur la relation entre un régime végétarien et le statut en sélénium. Les neuf articles reposent sur des études transversales (Akesson et Ockerman 1985; Elorinne *et al.* 2016; Gibson, Anderson et Sabry 1983; Haldar *et al.* 2007; Hoeflich *et al.* 2010; Kadrabová *et al.* 1995; Krajcovicová-Kudláčková *et al.* 1996; Krajcovicová-Kudláčková *et al.* 1994; Schüpbach *et al.* 2017).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites en Allemagne (un article), au Canada (un article), en Irlande (un article), en Finlande (un article), en Slovaquie (trois articles), en Suède (un article) et en Suisse (un article).

Le nombre de participants variait de 41 (Elorinne *et al.* 2016) à 143 (Krajcovicová-Kudláčková *et al.* 1996). L'âge moyen des participants variait de 22 ans chez les végétariens (Krajcovicová-Kudláčková *et al.* 1994) à 69 ans chez les végétariens (Gibson, Anderson et Sabry 1983). Les origines ethniques des participants n'étaient rapportées dans aucune étude.

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Parmi les neuf articles inclus, six n'ont pas rapporté les critères ou la méthode utilisés pour le classement des individus dans les régimes (Akesson et Ockerman 1985; Gibson, Anderson et

Sabry 1983; Kadrabová *et al.* 1995; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1996; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1994; Schüpbach *et al.* 2017). Dans un article, les différents types de régimes ont été déclarés directement par les participants (Elorinne *et al.* 2016).

Dans un article, le régime a été identifié par des questions portant sur le fait de consommer de la viande et du poisson (Haldar *et al.* 2007). Dans un autre article, les différents types de régimes ont été déterminés à l'aide d'un questionnaire sur les habitudes alimentaires (Hoeflich *et al.* 2010). Dans trois articles, les consommations ont été mesurées par des carnets de 3 jours (Elorinne *et al.* 2016 ; Gibson, Anderson et Sabry 1983; Schüpbach *et al.* 2017) et dans les autres articles les consommations ont été estimées par questionnaires sur les habitudes alimentaires.

L'ancienneté des régimes végétariens était rapportée dans sept articles et variait en moyenne de 2 ans (Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1994) à 19 ans (Gibson, Anderson et Sabry 1983).

La consommation de compléments alimentaires n'était pas rapportée dans cinq articles (Akesson et Ockerman 1985; Gibson, Anderson et Sabry 1983; Hoeflich *et al.* 2010; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1994; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1996). Dans deux articles, les participants ne consommaient pas de compléments alimentaires (Kadrabová *et al.* 1995; Schüpbach *et al.* 2017). Deux articles ont rapporté la consommation de compléments alimentaires chez les participants (Elorinne *et al.* 2016; Haldar *et al.* 2007).

■ Évaluation du marqueur de statut

Les marqueurs de répercussion biologique sont l'activité des glutathion peroxydases et la concentration en sélénoprotéine P, car le sélénium est un de leurs constituants fonctionnels. Ces marqueurs ont été mesurés dans le plasma ou les érythrocytes.

Les marqueurs d'exposition sont les concentrations en sélénium mesurées dans le plasma, les érythrocytes, les urines ou dans les cheveux.

■ Analyse des résultats

Un article portant sur l'activité de la glutathion peroxydase a montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une activité plasmatique et érythrocytaire plus faible (Kadrabová *et al.* 1995). Néanmoins, trois articles n'ont pas montré d'association (Haldar *et al.* 2007; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1994; Hoeflich *et al.* 2010) et un article a montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une activité de la glutathion peroxydase plus élevée (cependant les auteurs n'ont pas ajusté sur la consommation de compléments alimentaires) (Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1996). Dans l'article de Haldar *et al.*, les résultats ont été obtenus dans l'analyse menée dans l'échantillon total et dans l'échantillon réduit aux non consommateurs de compléments alimentaires.

Un article mesurant la concentration en sélénoprotéine P a montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration plasmatique plus faible (Hoeflich *et al.* 2010).

Deux articles portant sur la concentration en sélénium plasmatique ont rapporté qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration plasmatique plus faible (Hoeflich *et al.* 2010; Kadrabová *et al.* 1995), mais un article a montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration plasmatique plus élevée (Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1996).

Trois articles ont rapporté qu'un régime végétalien ou un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration plasmatique en

sélénium plus faible (Akesson et Ockerman 1985; Elorinne *et al.* 2016; Hoeflich *et al.* 2010). Un article n'a pas observé de différence entre les trois régimes (Schüpbach *et al.* 2017).

Un article a montré qu'un régime végétalien ou un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration urinaire en sélénium plus faible (Akesson et Ockerman 1985).

Un autre article n'a pas montré d'association entre un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale et la concentration médiane de sélénium dans les cheveux (Gibson, Anderson et Sabry 1983).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Le facteur de confusion clés mis en évidence par le GT était la consommation de compléments alimentaires qui n'a pas été prise en compte dans six articles sur neuf (Akesson et Ockerman 1985; Elorinne *et al.* 2016; Gibson, Anderson et Sabry 1983; Hoeflich *et al.* 2010; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1996; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1994). De plus, six articles n'ont pas rapporté les critères utilisés pour l'identification du régime (Akesson et Ockerman 1985; Gibson, Anderson et Sabry 1983; Hoeflich *et al.* 2010; Kadrabová *et al.* 1995; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1996; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 1994; Schüpbach *et al.* 2017).

Tableau 70 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en sélénium

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Écarts aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Gibson <i>et al.</i> 1983	Très élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Akesson <i>et al.</i> 1985	Très élevé	Modéré	Élevé	Non applicable	Modéré	Faible	Faible
Krajcovicova-Kudlackova <i>et al.</i> 1994	Très élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Kadrabova <i>et al.</i> 1995	Faible	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Krajcovicova-Kudlackova <i>et al.</i> 1996	Très élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Haldar <i>et al.</i> 2007	Faible	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Hoeflich <i>et al.</i> 2010	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Elorinne <i>et al.</i> 2016	Très élevé	Faible	Très élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Schüpbach <i>et al.</i> 2017	Faible	Faible	Élevé	Non applicable	Modéré	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Pour les marqueurs de répercussion biologique, les résultats sont contradictoires pour le régime végétarien. En considérant l'ensemble des études s'intéressant aux marqueurs d'exposition, les résultats sont concordants sauf pour une étude chez les végétariens.
- **Caractère direct** : les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans les articles inclus.
- **Précision** : les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles et les effectifs étaient généralement modérés.
- **Caractère généralisable** : les teneurs en sélénium des sols peuvent varier selon les pays dans lesquels les études ont été conduites et n'est pas nécessairement généralisable à la population française.

Tableau 71 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en sélénium

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Statut en sélénium	Faible	Faible	Élevé	Faible	Faible

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien, un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, n'est pas associé aux marqueurs de répercussion biologique du statut en sélénium. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétarien, un régime lacto-ovovégétarien ou un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, est associé à des marqueurs d'exposition en sélénium plus faibles. Le poids des preuves est modéré.

3.3.7 Vitamine B1 et B2

La revue systématique a retenu quatre articles scientifiques publiés entre 1987 et 2007 portant, entre autres, sur la relation entre un régime végétarien et le statut en vitamines B1 et B2. Les quatre articles reposent sur des études transversales (Helman et Darnton-Hill 1987; Majchrzak *et al.* 2006; Millet *et al.* 1989; Schüpbach *et al.* 2017).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites en Australie (un article), en Autriche (un article), en France (un article) et en Suisse (un article).

Le nombre de participants variait de 106 (Millet *et al.* 1989) à 206 (Schüpbach *et al.* 2017). L'âge moyen des participants variait de 29 ans pour les végétariens d'une étude (Helman et Darnton-Hill 1987) à 49 ans chez les non végétariennes d'une autre étude (Millet *et al.* 1989).

Les origines ethniques des participants n'étaient rapportées dans aucune étude.

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Parmi les quatre articles inclus, deux n'ont pas rapporté les critères ou méthodes utilisés pour le classement des individus dans les régimes (Helman et Darnton-Hill 1987; Schüpbach *et al.* 2017). Dans un article, les consommations alimentaires ont été identifiées à l'aide d'un carnet

alimentaire (Millet *et al.* 1989) et dans un autre article à l'aide d'un questionnaire de fréquence et de rappels de 24 h (Majchrzak *et al.* 2006).

L'ancienneté des régimes variait de 1 an au minimum dans une étude (Schüpbach *et al.* 2017) à environ 12 ans en moyenne dans une autre étude (Millet *et al.* 1989).

La consommation de compléments alimentaires n'était pas rapportée dans un article (Majchrzak *et al.* 2006). Deux articles ont rapporté qu'il n'y avait pas de consommation de compléments alimentaires chez les participants (Millet *et al.* 1989; Schüpbach *et al.* 2017). Un article a rapporté une consommation de compléments alimentaires chez une partie des participants (Helman et Darnton-Hill 1987).

■ Évaluation de l'indicateur de santé

Les marqueurs de répercussion biologique de la vitamine B1 et de la vitamine B2 sont le pourcentage d'activation de la transcétolase érythrocytaire par le pyrophosphate de thiamine et celui de la glutathion réductase par la riboflavine, respectivement. L'activation de ces enzymes est mesurée comme l'augmentation de leur activité par l'ajout lors du test des vitamines qui sont les cofacteurs enzymatiques. Un pourcentage d'activation enzymatique élevé est un marqueur de déficience en vitamine B1 et B2. Certains auteurs ont en outre rapporté le pourcentage d'individus ayant un coefficient d'activation enzymatique supérieur à une valeur seuil, ce qui correspond à une estimation de la prévalence de la déficience en vitamine B1 et B2. Dans la mesure où les différences de prévalences entre groupes de participants n'ont pas été testées statistiquement, et les incertitudes autour de ces estimations n'ont pas été rapportées, il est difficile de tirer des conclusions mais, dans les cas où ces estimations étaient numériquement très proches ou au contraire assez différentes, il en est fait état ici en complément des autres évaluations. Cette démarche a été conduite ici parce que le dépassement d'un seuil d'activation enzymatique est considéré comme le meilleur critère d'évaluation du statut, et les comparaisons de prévalence d'inadéquation pour ce critère sont la meilleure façon de comparer les populations.

Les marqueurs d'exposition sont les concentrations plasmatiques et urinaires en vitamine B1 et B2.

■ Analyse des résultats

Vitamine B1

Un article a montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une plus forte activation de la transcétolase érythrocytaire. La prévalence de la déficience (activation supérieure à 15 %) sur ce critère était aussi numériquement plus élevée (Helman et Darnton-Hill 1987). Dans une autre étude, l'activation de la transcétolase érythrocytaire était également plus élevée chez les hommes seulement (Millet *et al.* 1989). Néanmoins la prévalence de la déficience (activation supérieure à 20 %) était nulle dans les deux groupes d'hommes, et très similaire dans les deux groupes de femmes (9 % chez les végétariennes et 8 % chez les non végétariennes). Dans cette étude, la concentration en pyrophosphate de thiamine érythrocytaire était plus faible chez les femmes seulement (Millet *et al.* 1989).

Un article n'a pas montré de différence entre un régime végétalien ou un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, sur l'activation de la transcétolase érythrocytaire et la concentration urinaire en thiamine (Majchrzak *et al.* 2006). La prévalence de la déficience (activation supérieure à 25 %) était aussi similairement très faible dans les trois groupes (2,5 % chez les non végétariens, 0 % chez les lacto-ovovégétariens et végétaliens). Un article a montré qu'un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale, ou à un régime lacto-ovovégétarien, était associé à une concentration sérique en vitamine B1 plus élevée (Schüpbach *et al.* 2017). Cet article n'a pas rapporté de différence sur ce critère entre un régime lacto-ovovégétarien et un régime incluant de la chair animale (Schüpbach *et al.* 2017).

Vitamine B2

Un article a montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à une activation de la glutathion réductase plus faible. La prévalence de la déficience (activation supérieure à 30 %) était aussi numériquement plus élevée dans le groupe consommant un régime incluant de la chair animale (10 % contre 0 %). (Helman et Darnton-Hill 1987). Un autre article n'a pas rapporté de différence d'activation de la glutathion réductase après stratification sur le sexe (Millet *et al.* 1989). Cependant la prévalence de la déficience (activation supérieure à 20 %) était numériquement plus élevée chez femmes végétariennes (9 % contre 0 %), mais pas chez les hommes végétariens (0 % contre 3 %), comparé au régime incluant de la chair animale (Millet *et al.* 1989).

Un article n'a pas montré de différence entre un régime végétalien ou lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale et la concentration sérique en vitamine B2 (Schüpbach *et al.* 2017). Un autre article n'a pas non plus montré de différence d'activation de la glutathion réductase et de concentration urinaire en vitamine B2. Cependant, après une stratification sur le sexe, ce dernier article a montré que l'activation de la glutathion réductase érythrocytaire était plus élevée, et la vitamine B2 urinaire étaient plus faible, chez les femmes et les hommes suivant un régime végétalien, comparé à ceux suivant un régime incluant de la chair animale, ou comparé à un régime lacto-ovovégétarien chez les femmes (Majchrzak *et al.* 2006). Sur les données de prévalences de déficience (activation supérieure à 40 %), non stratifiées par le sexe, la prévalence était numériquement plus élevée chez les végétaliens (33,3 %) comparée à celle des deux autres groupes (10 % chez les lacto-ovovégétariens et 12,5 % chez les non végétariens) (Majchrzak *et al.* 2006).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : les facteurs de confusion clés mis en évidence par le GT étaient la prise de compléments alimentaires, qui n'a pas été considérée dans un article (Majchrzak *et al.* 2006), ainsi que la consommation excessive d'alcool pour le statut en vitamine B1, qui n'a été considérée dans aucun article. De plus, deux articles n'ont pas rapporté les critères ou méthode utilisés pour le classement des individus dans les régimes, ce qui entraîne un risque de biais lié à la classification de l'exposition (Helman et Darnton-Hill 1987; Schüpbach *et al.* 2017).

Tableau 72 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en vitamines B1 et B2

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Écarts aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Helman <i>et al.</i> 1987	Élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Millet <i>et al.</i> 1989	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Majchrzak <i>et al.</i> 2006	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Schüpbach <i>et al.</i> 2017	Élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Modéré	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Concernant les marqueurs de répercussion biologique et les marqueurs d'exposition, les résultats pour la vitamine B1 et ceux pour la vitamine B2 sont chacun concordants pour le régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale. Pour le régime végétalien, comparé à un régime incluant de la

chair animale ou un régime lacto-ovovégétarien, les résultats pour la vitamine B1 et B2 sont également chacun concordants.

- **Caractère direct** : les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans les articles inclus.
- **Précision** : les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles et les effectifs étaient généralement faibles.
- **Caractère généralisable** : la plupart des populations, des régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française.

Tableau 73 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour les statuts en vitamines B1 et B2

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Statuts en vitamine B1 et B2	Faible	Élevée	Élevé	Faible	Élevé

■ Conclusion

Le GT conclut qu'il n'y a pas de différence de statut en vitamine B1 entre les populations suivant un régime végétarien, lacto-ovovégétarien ou végétalien et celles suivant un régime incluant de la chair animale. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'il n'y a pas de différence de statut en vitamine B2 entre les populations suivant un régime végétarien comparé à celles suivant un régime incluant de la chair animale. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale ou lacto-ovovégétarien, est associé à un statut en vitamine B2 plus faible. Le poids des preuves est faible.

3.3.8 Vitamine B6, B9 et B12

La revue systématique a retenu trente-trois articles scientifiques publiés entre 1987 et 2019 portant, entre autres, sur la relation entre un régime végétarien et le statut en vitamines B6, B9 et B12. Trente-et-un articles reposent sur des études transversales (Bissoli *et al.* 2002; Elorinne *et al.* 2016; Gallego-Narbon *et al.* 2019; Gammon *et al.* 2012; Haddad *et al.* 1999; Harman et Parnell 1998; Helman et Darnton-Hill 1987; Herrmann *et al.* 2003; Herrmann *et al.* 2001; Hokin et Butler 1999; Houghton *et al.* 1997; Y.C. Huang *et al.* 2003; Hung *et al.* 2002; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 2000; Larsson et Johansson 2002; Laskowska-Klita *et al.* 2011; Lee et Krawinkel 2011; Li *et al.* 2000; Löwik *et al.* 1990; Majchrzak *et al.* 2006; Mearns et Rush 2017; Miles *et al.* 2019; Millet *et al.* 1989; Obeid *et al.* 2002; Reddy et Sanders 1990; Schüpbach *et al.* 2017; Su *et al.* 2011; Waldmann *et al.* 2006; Waldmann *et al.* 2004; Woo *et al.* 1998; Yen *et al.* 2010), un article repose sur une étude se présentant comme longitudinale, mais dont le nombre élevé de données manquantes n'a pas permis de tirer parti du suivi longitudinal, entraînant des analyses transversales répétées (Koebnick *et al.* 2004), et un autre

sur une étude rétrospective dont les analyses sont également transversales (Gupta, Damji et Uppaluri 2004).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites en Allemagne (six articles, dont un conjointement aux Pays-Bas), en Angleterre (un article), en Australie (trois articles), en Autriche (un article), au Canada (deux articles), en Corée du sud (un article), en Espagne (un article), aux États-Unis (deux articles) en Italie (un article), en Finlande (un article), en France (un article), à Hong Kong (un article), en Nouvelle-Zélande (trois articles), aux Pays-Bas (un article), en Pologne (un article), en Slovaquie (un article), en Suède (un article), en Suisse (un article), et à Taïwan (quatre articles).

Le nombre de participants variait de 41 (Elorinne *et al.* 2016) à 840 (Miles *et al.* 2019). L'âge moyen des participants variait de 5 ans pour les enfants de l'étude de Yen *et al.* (Yen *et al.* 2010) à 82 ans chez les végétariennes de l'étude de Löwik *et al.* (Löwik *et al.* 1990).

Les origines ethniques des participants étaient rapportées dans sept études dont deux conduites en Nouvelle-Zélande avec 100 % des participants originaires d'Asie du Sud (Gammon *et al.* 2012; Mearns et Rush 2017), une étude conduite au Canada avec 100 % des participants originaires d'Asie du Sud (Inde ou Pakistan) (Gupta, Damji et Uppaluri 2004), une autre étude conduite au Canada avec une majorité de participants dits « blancs », (Houghton *et al.* 1997), une étude conduite aux Pays-Bas avec une majorité de participants « caucasiens » (Löwik *et al.* 1990), une étude conduite aux États-Unis avec une majorité de participants « non-noirs » (Miles *et al.* 2019), une étude conduite au Royaume-Uni avec une majorité de participants « caucasiens » (Reddy et Sanders 1990).

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Parmi les trente-trois articles inclus, dix n'ont pas rapporté les critères ou la méthode utilisés pour le classement des individus dans les régimes (Elorinne *et al.* 2016; Gallego-Narbon *et al.* 2019; Hokin et Butler 1999; Y.C. Huang *et al.* 2003; Hung *et al.* 2002; Obeid *et al.* 2002; Reddy et Sanders 1990; Schüpbach *et al.* 2017; Su *et al.* 2011; Woo *et al.* 1998). De plus, dans trois articles, les régimes ont été autodéclarés sans que les consommations aient été rapportées (Obeid *et al.* 2002; Su *et al.* 2011; Elorinne *et al.* 2016).

Dans onze articles, les consommations alimentaires ont été identifiées à l'aide de questionnaires de fréquence (Gallego-Narbon *et al.* 2019; Harman et Parnell 1998; Hung *et al.* 2002; Koebnick *et al.* 2004; Li *et al.* 2000; Majchrzak *et al.* 2006; Mearns et Rush 2017; Miles *et al.* 2019; Waldmann *et al.* 2006; Waldmann *et al.* 2004; Houghton *et al.* 1997) et dans les autres articles, le régime a été identifié à partir de un à quatre rappels de 24 h (Haddad *et al.* 1999; Herrmann *et al.* 2001; Hokin et Butler 1999; Hung *et al.* 2002; Larsson et Johansson 2002; Majchrzak *et al.* 2006; Miles *et al.* 2019; Woo *et al.* 1998), d'un carnet alimentaire (Elorinne *et al.* 2016; Y.C. Huang *et al.* 2003; Lee et Krawinkel 2011; Millet *et al.* 1989; Reddy et Sanders 1990; Schüpbach *et al.* 2017; Yen *et al.* 2010; Gammon *et al.* 2012), d'un entretien, ou à l'aide d'un questionnaire sur les habitudes alimentaires (Gupta, Damji et Uppaluri 2004; Herrmann *et al.* 2003; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 2000; Löwik *et al.* 1990; Su *et al.* 2011). Quatre articles n'ont pas rapporté de méthode d'évaluation des consommations alimentaires (Bissoli *et al.* 2002; Helman et Darnton-Hill 1987; Laskowska-Klita *et al.* 2011; Obeid *et al.* 2002).

L'ancienneté des régimes végétariens n'était pas rapportée dans onze articles (Gallego-Narbon *et al.* 2019; Gammon *et al.* 2012; Gupta, Damji et Uppaluri 2004; Harman et Parnell 1998; Houghton *et al.* 1997; Laskowska-Klita *et al.* 2011; Löwik *et al.* 1990; Mearns et Rush

2017; Miles *et al.* 2019; Obeid *et al.* 2002; Reddy et Sanders 1990). L'ancienneté variait de 6 mois au minimum dans une étude (Li *et al.* 2000) à plus de 32 ans en moyenne dans une autre étude (Hokin et Butler 1999).

La consommation de compléments alimentaires n'était pas rapportée dans sept articles (Gupta, Damji et Uppaluri 2004; Krajcovicová-Kudláčková *et al.* 2000; Laskowska-Klita *et al.* 2011; Majchrzak *et al.* 2006; Miles *et al.* 2019; Obeid *et al.* 2002; Woo *et al.* 1998). Quatorze articles ont rapporté qu'il n'y avait pas de consommation de compléments alimentaires chez les participants (Gammon *et al.* 2012; Herrmann *et al.* 2001; Hokin et Butler 1999; Y.C. Huang *et al.* 2003; Hung *et al.* 2002; Lee et Krawinkel 2011; Li *et al.* 2000; Löwik *et al.* 1990; Mearns et Rush 2017; Millet *et al.* 1989; Schüpbach *et al.* 2017; Su *et al.* 2011; Waldmann *et al.* 2006; Waldmann *et al.* 2004). Douze articles ont rapporté la consommation de compléments alimentaires contenant de la vitamine B6, B9 ou B12, ou un mélange de vitamines et minéraux chez les participants (Bissoli *et al.* 2002; Elorinne *et al.* 2016; Gallego-Narbon *et al.* 2019; Haddad *et al.* 1999; Harman et Parnell 1998; Helman et Darnton-Hill 1987; Herrmann *et al.* 2003; Houghton *et al.* 1997; Koebnick *et al.* 2004; Larsson et Johansson 2002; Reddy et Sanders 1990; Yen *et al.* 2010).

■ Évaluation de l'indicateur de santé

Les marqueurs de répercussion biologique des vitamines B6, B9 et B12 sont les concentrations sériques en homocystéine, en acide méthylmalonique (uniquement pour la vitamine B12), et le coefficient d'activation de l'aspartate-aminotransférase érythrocytaire (comparée au seuil de 1,85).

Les marqueurs d'exposition sont les concentrations en cobalamines, holotranscobalamine, en folates, en vitamine B6 (pyridoxine, pyridoxal, et leurs amines et esters).

■ Analyse des résultats

Vitamine B6

Un article a montré qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à un coefficient d'activation de l'aspartate-aminotransférase plus élevé (Y.C. Huang *et al.* 2003). Deux articles n'ont pas montré de différence dans le coefficient d'activation de l'aspartate-aminotransférase entre un régime végétarien et un régime incluant de la chair animale (Helman et Darnton-Hill 1987; Millet *et al.* 1989). Un article n'a pas non plus montré de différence dans le coefficient d'activation de l'aspartate-aminotransférase entre un régime végétarien et un régime lacto-ovovégétarien (ne consommant pas plus de 5 % de leur apport énergétique sous forme de produits laitiers ou d'œufs) (Waldmann *et al.* 2006).

Un article a montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration sanguine en phosphate de pyridoxal plus élevée (Löwik *et al.* 1990). Cependant, un autre article a montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration en phosphate de pyridoxal plus basse (Y.C. Huang *et al.* 2003). Un article n'a pas trouvé de différence de concentration en phosphate de pyridoxal (Hung *et al.* 2002) et un autre article n'a pas trouvé de différence dans la concentration en vitamine B6 (Su *et al.* 2011).

Un article n'a pas trouvé de différence de concentration plasmatique de phosphate de pyridoxal, le coefficient d'activation de l'aspartate aminotransférase et d'excrétion urinaire d'acide 4-pyridoxique entre un régime végétarien ou un régime lacto-ovovégétarien et un régime incluant de la chair animale (Majchrzak *et al.* 2006). Cependant, un article a montré qu'un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration en vitamine B6 plus faible (Schüpbach *et al.* 2017). Cette

association n'a pas été montrée entre un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale (Schüpbach *et al.* 2017).

Cet article n'a également pas trouvé de différence de concentration en vitamine B6 sérique entre un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien (Schüpbach *et al.* 2017).

Vitamine B9

Six articles ont montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration sérique en vitamine B9 plus élevée (Helman et Darnton-Hill 1987; Houghton *et al.* 1997; Y.C. Huang *et al.* 2003; Hung *et al.* 2002; Lee et Krawinkel 2011; Yen *et al.* 2010). Six articles n'ont pas trouvé cette différence (Gammon *et al.* 2012; Harman et Parnell 1998; Herrmann *et al.* 2001; Millet *et al.* 1989; Reddy et Sanders 1990; Su *et al.* 2011).

Un article a montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une plus faible prévalence de basses concentrations sériques en vitamine B9 (6,8 nmol/L) (Houghton *et al.* 1997).

Un article a montré qu'un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration en vitamine B9 plus élevée (Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 2000). Quatre articles n'ont pas trouvé de différence (Herrmann *et al.* 2001; Majchrzak *et al.* 2006; Miles *et al.* 2019; Schüpbach *et al.* 2017).

Six articles ont montré qu'un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration en vitamine B9 plus élevée (Haddad *et al.* 1999; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 2000; Larsson et Johansson 2002; Li *et al.* 2000; Majchrzak *et al.* 2006; Schüpbach *et al.* 2017). Quatre articles n'ont pas trouvé de différence (Elorinne *et al.* 2016; Herrmann *et al.* 2001; Miles *et al.* 2019; Waldmann *et al.* 2004).

Un article a montré qu'un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien était associé à une concentration en vitamine B9 plus élevée (Li *et al.* 2000). Trois articles n'ont pas trouvé cette différence (Waldmann *et al.* 2004; Gallego-Narbon *et al.* 2019 ; Obeid *et al.* 2002).

Vitamine B12

Un article a montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration en acide méthylmalonique plus élevée (Herrmann *et al.* 2001).

Un article a montré qu'un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration en acide méthylmalonique plus élevée (Herrmann *et al.* 2003). Un autre article n'a pas trouvé cette différence (Herrmann *et al.* 2001).

Deux articles ont montré qu'un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration en acide méthylmalonique plus élevée (Herrmann *et al.* 2003; Herrmann *et al.* 2001). Un autre article n'a pas trouvé de différence (Haddad *et al.* 1999).

Un article a montré qu'un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien était associé à une concentration en acide méthylmalonique plus élevée (Obeid *et al.* 2002). Un autre article n'a pas trouvé de différence (Gallego-Narbon *et al.* 2019).

Treize articles ont montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration sérique en vitamine B12 plus basse (Bissoli *et al.* 2002; Gammon *et al.* 2012; Gupta, Damji et Uppaluri 2004; Helman et Darnton-Hill 1987; Hokin et Butler 1999; Y.C. Huang *et al.* 2003; Hung *et al.* 2002; Lee et Krawinkel 2011; Mearns et

Rush 2017; Millet *et al.* 1989; Reddy et Sanders 1990; Su *et al.* 2011; Woo *et al.* 1998). Trois articles n'ont pas montré cette différence (Harman et Parnell 1998; Herrmann *et al.* 2001 ; Yen *et al.* 2010).

Cinq articles ont montré qu'un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration en vitamine B12 plus basse, quelle que soit la consommation ou non de compléments alimentaires (Herrmann *et al.* 2003; Koebnick *et al.* 2004; Krajcovicová-Kudláčková *et al.* 2000; Li *et al.* 2000; Majchrzak *et al.* 2006). Un article n'a pas observé cette différence (Schüpbach *et al.* 2017).

Neuf articles ont montré qu'un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration sérique en vitamine B12 plus basse (Elorinne *et al.* 2016; Herrmann *et al.* 2003; Hokin et Butler 1999; Krajcovicová-Kudláčková *et al.* 2000; Larsson et Johansson 2002; Li *et al.* 2000; Majchrzak *et al.* 2006; Obeid *et al.* 2002; Waldmann *et al.* 2004). Deux articles n'ont pas montré cette différence (Haddad *et al.* 1999; Schüpbach *et al.* 2017).

Quatre articles ont montré qu'un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien était associé à une concentration sérique en vitamine B12 plus basse (Waldmann *et al.* 2004 ; Obeid *et al.* 2002 ; Majchrzak *et al.* 2006; Li *et al.* 2000). Trois articles n'ont pas montré cette différence (Bissoli *et al.* 2002 ; Schüpbach *et al.* 2017 ; Gallego-Narbon *et al.* 2019).

Un article a montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une plus forte prévalence de basses concentrations (<45 pmol/L) sérique en holotranscobalamine (Mearns et Rush 2017).

Un article a montré qu'un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration sérique en holotranscobalamine plus basse (Herrmann *et al.* 2003). Deux articles n'ont pas montré cette différence (Miles *et al.* 2019; Koebnick *et al.* 2004).

Un article a montré qu'un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien était associé à une concentration sérique en holotranscobalamine plus faible (Herrmann *et al.* 2003).

Homocystéine

Six articles ont montré qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration en homocystéine plus élevée (Bissoli *et al.* 2002; Herrmann *et al.* 2001; Y.C. Huang *et al.* 2003; Hung *et al.* 2002; Su *et al.* 2011; Yen *et al.* 2010). Parmi ces six articles, un article a rapporté des résultats chez les hommes et les femmes et n'a montré cette différence que chez les hommes (Yen *et al.* 2010). Deux articles n'ont pas observé de différence chez les enfants (Laskowska-Klita *et al.* 2011; Yen *et al.* 2010).

Deux articles ont montré qu'un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration en homocystéine plus élevée (Krajcovicová-Kudláčková *et al.* 2000; Koebnick *et al.* 2004). Un autre article a trouvé cette différence chez les lacto-ovovégétariens ne consommant pas de complément alimentaire mais pas dans le groupe qui en consommait (Herrmann *et al.* 2003). Trois articles n'ont pas trouvé cette différence (Herrmann *et al.* 2001; Houghton *et al.* 1997 ; Majchrzak *et al.* 2006).

Quatre articles ont montré qu'un régime végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à une concentration en homocystéine plus élevée (Herrmann *et al.* 2001; Krajcovicová-Kudláčková *et al.* 2000; Majchrzak *et al.* 2006; Herrmann *et al.* 2003). Cependant, deux articles n'ont pas trouvé cette différence (Haddad *et al.* 1999; Elorinne *et al.* 2016).

Deux articles ont montré qu'un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien était associé à une concentration en homocystéine plus élevée (Gallego-Narbon *et al.* 2019; Waldmann *et al.* 2004). Un autre article n'a trouvé cette différence que chez les femmes (Majchrzak *et al.* 2006). Deux articles n'ont pas trouvé de différence (Bissoli *et al.* 2002; Obeid *et al.* 2002).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : les facteurs de confusion clés mis en évidence par le GT étaient la prise de compléments alimentaires contenant de la vitamine B6, de la vitamine B9 ou de la vitamine B12, les origines ethniques pour la vitamine B9 et l'homocystéine, ainsi que l'âge pour l'homocystéine, qui n'ont pas été considérés dans trente des trente-trois articles inclus (Bissoli *et al.* 2002; Elorinne *et al.* 2016; Gallego-Narbon *et al.* 2019; Gupta, Damji et Uppaluri 2004; Haddad *et al.* 1999; Harman et Parnell 1998; Helman et Darnton-Hill 1987; Herrmann *et al.* 2003; Herrmann *et al.* 2001; Hokin et Butler 1999; Houghton *et al.* 1997; Y.C. Huang *et al.* 2003; Hung *et al.* 2002; Koebnick *et al.* 2004; Krajcovicová-Kudlácková *et al.* 2000; Larsson et Johansson 2002; Laskowska-Klita *et al.* 2011; Lee et Krawinkel 2011; Li *et al.* 2000; Majchrzak *et al.* 2006; Mearns et Rush 2017; Miles *et al.* 2019; Millet *et al.* 1989; Obeid *et al.* 2002; Reddy et Sanders 1990; Schüpbach *et al.* 2017; Su *et al.* 2011; Waldmann *et al.* 2004; Woo *et al.* 1998; Yen *et al.* 2010). Huit articles n'ont pas rapporté non plus les critères utilisés pour la catégorisation des régimes, ce qui entraîne un risque de biais lié à la classification de l'exposition (Elorinne *et al.* 2016; Gallego-Narbon *et al.* 2019; Y.C. Huang *et al.* 2003; Hung *et al.* 2002; Obeid *et al.* 2002; Reddy et Sanders 1990; Su *et al.* 2011; Woo *et al.* 1998).

Tableau 74 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en vitamine B6, B9 et B12

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Écarts aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Helman <i>et al.</i> 1987	Élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Millet <i>et al.</i> 1989	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Löwik <i>et al.</i> 1990	Modéré	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Reddy <i>et al.</i> 1990	Élevé	Faible	Très élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Houghton <i>et al.</i> 1997	Modéré	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Harman <i>et al.</i> 1998	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Woo <i>et al.</i> 1998	Très élevé	Élevé	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible

Haddad <i>et al.</i> 1999	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Hokin <i>et al.</i> 1999	Élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Krajcovicova-Kudlackova <i>et al.</i> 2000	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Li <i>et al.</i> 2000	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Herrmann <i>et al.</i> 2001	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Bissoli <i>et al.</i> 2002	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Hung <i>et al.</i> 2002	Élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Larsson <i>et al.</i> 2002	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Obeid <i>et al.</i> 2002	Très élevé	Faible	Très Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Hermann <i>et al.</i> 2003	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Huang <i>et al.</i> 2003	Élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Gupta <i>et al.</i> 2004	Élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Koebnick <i>et al.</i> 2004	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Waldmann <i>et al.</i> 2004	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Modéré	Faible
Majchrzak <i>et al.</i> 2006	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Waldmann <i>et al.</i> 2006	Faible	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Yen <i>et al.</i> 2010	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Laskowska-Klita, 2011	Très élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Élevé
Lee <i>et al.</i> 2011	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Su <i>et al.</i> 2011	Élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Gammon <i>et al.</i> 2012	Faible	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible

Elorinne <i>et al.</i> 2016	Très élevé	Faible	Très élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Mearns <i>et al.</i> 2017	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Schüpbach <i>et al.</i> 2017	Élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Modéré	Faible	Faible
Gallego-Narbón <i>et al.</i> 2019	Élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Miles <i>et al.</i> 2019	Élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Concernant les marqueurs de répercussion biologique, les résultats concernant l'activité de l'aspartate-aminotransférase sont concordants pour le régime végétarien comparé au régime incluant de la chair animale. Pour le régime végétarien comparé au régime lacto-ovovégétarien, les résultats portant sur un seul article, la concordance est non estimable. Pour l'homocystéine, les résultats sont concordants quel que soit le régime.

Concernant les marqueurs d'exposition, les résultats portant sur les concentrations en PLP (métabolite de la vitamine B6) sont discordants pour le régime végétarien comparé au régime incluant de la chair animale. Pour les régimes végétariens et lacto-ovovégétariens, les résultats portant sur un seul article, la concordance est non estimable. Pour la concentration sérique en vitamine B6, les résultats portant sur un seul article pour chaque régime, la concordance est non estimable. Pour la concentration en vitamine B9 et en vitamine B12, les résultats sont concordants pour tous les régimes.

- **Caractère direct** : les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans les articles inclus.
- **Précision** : les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles et les effectifs étaient généralement modérés.
- **Caractère généralisable** : la plupart des populations, des régimes végétariens et comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française. Toutefois, il peut être considéré que les populations des adventistes du septième jour et des bouddhistes taïwanais sont peu représentatives de la population française.

Tableau 75 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en vitamines B6, B9 et B12

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Statut en vitamines B6, B9 et B12	Faible	Elevée	Élevé	Faible	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à un coefficient d'activation de l'aspartate-aminotransférase érythrocytaire plus élevée. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études de bonne qualité pour évaluer le lien entre un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien et le coefficient d'activation de l'aspartate-aminotransférase érythrocytaire. Le poids des preuves est non estimable.

Le GT conclut qu'un régime végétarien, lacto-ovovégétarien ou végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à une concentration sérique en acide méthylmalonique plus élevée. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien est associé à une concentration sérique en acide méthylmalonique plus élevée. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétarien, lacto-ovovégétarien ou végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à une concentration sérique en homocystéine plus élevée. Le poids des preuves est modéré.

Le GT conclut qu'un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien est associé à une concentration sérique en homocystéine plus élevée. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale n'est pas associé à la concentration en vitamine B6. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime lacto-ovovégétarien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à une concentration en vitamine B6 plus basse. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'il n'y a pas suffisamment d'études en population générale et transposables pour évaluer le lien entre un régime végétarien comparé à un régime incluant de la chair animale et la concentration en phosphate de pyridoxal. Le poids des preuves est non estimable.

Le GT conclut qu'un régime végétarien, lacto-ovovégétarien ou végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à une concentration en vitamine B9 plus élevée. Le poids des preuves est modéré.

Le GT conclut qu'un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien est associé à une concentration en vitamine B9 plus élevée. Le poids des preuves est faible.

Le GT conclut qu'un régime végétarien, lacto-ovovégétarien ou végétalien comparé à un régime incluant de la chair animale est associé à une concentration sérique en vitamine B12 et holotranscobalamine plus faible. Le poids des preuves est modéré.

Le GT conclut qu'un régime végétalien comparé à un régime lacto-ovovégétarien est associé à une concentration sérique en vitamine B12 et holotranscobalamine plus faible. Le poids des preuves est modéré.

3.3.9 Zinc

La revue systématique a retenu dix articles scientifiques publiés entre 1980 et 2018 portant notamment sur la relation entre un régime végétarien et le statut en zinc. Huit articles reposent sur des études transversales (Donovan et Gibson 1995; Freeland-Graves, Bodzy et Eppright 1980; Haddad *et al.* 1999; Haldar *et al.* 2007; Kadrabová *et al.* 1995; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007; Schüpbach *et al.* 2017; Trame *et al.* 2018), un sur un essai croisé (Hunt, Matthys et Johnson 1998) et un sur une étude de cohorte prospective (Koebnick *et al.* 2001).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites en Allemagne (deux articles), au Canada (un article), en Corée du sud (un article), aux États-Unis (trois articles), en Irlande (un article), en Slovaquie (un article), et en Suisse (un article).

Le nombre de participants variait de 21 (Hunt, Matthys et Johnson 1998) à 206 (Schüpbach *et al.* 2017). L'âge moyen variait de 18 ans (Donovan et Gibson 1995) à 61 ans (M.-H. Kim, Choi et Sung 2007). Les origines ethniques n'étaient rapportées dans aucune étude.

■ Exposition et comparateur : régimes végétariens et régimes incluant de la chair animale

Parmi les dix articles inclus, cinq n'ont pas rapporté les critères ou la méthode utilisés pour le classement des individus dans les régimes (Freeland-Graves, Bodzy et Eppright 1980; Kadrabová *et al.* 1995; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007; Schüpbach *et al.* 2017; Trame *et al.* 2018).

Dans l'essai croisé contrôlé, les participantes suivaient huit semaines de régime lacto-ovovégétarien suivies de huit semaines de régime incluant de la chair animale. Le régime lacto-ovovégétarien contenait des légumineuses tous les jours, des céréales complètes, et plus de fruits et légumes que le régime incluant de la chair animale. Le régime lacto-ovovégétariens incluait 25 % de moins de protéines, 12 % de moins de lipides, 16 % de plus de glucides, ainsi que 2,5 fois plus de fibres que le régime incluant de la chair animale. Les aliments étaient pesés et fournis par le centre. Le café et le thé étaient exclus des deux régimes. Les apports en calcium et zinc des régimes étaient similaires (Hunt, Matthys et Johnson 1998).

Dans deux articles, le régime a été identifié à l'aide de questionnaires de fréquence (Donovan et Gibson 1995; Koebnick *et al.* 2001). Dans les autres articles, le régime a été identifié à l'aide de rappels de 24 h ou d'un questionnaire sur les habitudes alimentaires (Haddad *et al.* 1999; Haldar *et al.* 2007).

L'ancienneté des régimes végétariens était rapportée dans toutes les études transversales sauf dans l'étude de Trame *et al.* et dans l'étude prospective (Koebnick *et al.* 2001; Trame *et al.* 2018). L'ancienneté variait de plus de 1 an (Kadrabová *et al.* 1995) à plus de 20 ans (M.-H. Kim, Choi et Sung 2007).

La consommation de compléments alimentaires n'était pas rapportée dans un article (M.-H. Kim, Choi et Sung 2007). Quatre articles ont rapporté qu'il n'y avait pas de consommation de compléments alimentaires chez les participants (Freeland-Graves, Bodzy et Eppright 1980; Kadrabová *et al.* 1995; Schüpbach *et al.* 2017; Hunt, Matthys et Johnson 1998). Quatre articles ont rapporté la consommation de compléments alimentaires contenant du zinc chez les participants (Donovan et Gibson 1995; Haddad *et al.* 1999; Haldar *et al.* 2007; Trame *et al.* 2018). Dans un article, les consommateurs de compléments alimentaires contenant du zinc semblait avoir été exclus (Koebnick *et al.* 2001).

■ Évaluation de l'indicateur de santé

Le marqueur de répercussion biologique du zinc sont les activités de la superoxyde dismutase et des phosphatases alcalines qui ont été mesurées dans les érythrocytes.

Les marqueurs d'exposition sont les concentrations en zinc mesurées dans le sang, la salive, l'urine et dans les cheveux.

■ Analyse des résultats

Un article portant sur l'activité de la superoxyde dismutase et un autre sur l'activité des phosphatases alcalines sériques n'ont pas montré de différence entre un régime végétarien, ou un régime lacto-ovovégétarien, comparés à un régime incluant de la chair animale (Donovan et Gibson 1995; Haldar *et al.* 2007).

Trois articles portant sur la concentration plasmatique ou sérique en zinc ont observé qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à une concentration plus faible (Kadrabová *et al.* 1995; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007; Trame *et al.* 2018), mais deux articles n'ont pas observé de différence entre les deux régimes (Freeland-Graves, Bodzy et Eppright 1980; Haldar *et al.* 2007). Dans la salive et les cheveux, les concentrations en zinc étaient cependant plus faibles pour le régime lacto-ovovégétarien et végétalien, comparés au régime non-végétariens (Freeland-Graves, Bodzy et Eppright 1980).

Trois articles ont rapporté qu'un régime lacto-ovovégétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à une concentration plasmatique en zinc plus faible (Freeland-Graves, Bodzy et Eppright 1980; Hunt, Matthys et Johnson 1998; Schüpbach *et al.* 2017). Deux articles n'ont pas observé de différence entre les deux régimes (Donovan et Gibson 1995; Koebnick *et al.* 2001).

Deux articles ont rapporté qu'un régime végétalien, comparé à un régime incluant de la chair animale, était associé à une concentration plasmatique en zinc plus faible (Freeland-Graves, Bodzy et Eppright 1980; Schüpbach *et al.* 2017). Un article n'a pas observé de différence entre les deux régimes (Haddad *et al.* 1999).

Deux articles ont montré qu'un régime végétarien, ou un régime lacto-ovovégétarien, comparés à un régime incluant de la chair animale, était associé à une concentration urinaire en zinc plus faible (Hunt, Matthys et Johnson 1998; Trame *et al.* 2018).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Dans les études transversales, le facteur de confusion clé mis en évidence par le GT était la consommation de compléments alimentaires contenant du zinc qui n'a pas été considérée dans cinq articles sur neuf (Donovan et Gibson 1995; Haddad *et al.* 1999; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007; Koebnick *et al.* 2001; Trame *et al.* 2018). De plus, cinq articles n'ont pas rapporté les critères utilisés pour l'identification du régime ce qui entraîne un risque de biais lié à la classification de l'exposition (Freeland-Graves, Bodzy et Eppright 1980; Kadrabová *et al.* 1995; M.-H. Kim, Choi et Sung 2007; Schüpbach *et al.* 2017; Trame *et al.* 2018).

Tableau 76 : grille d'évaluation du risque de biais pour le statut en zinc

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Écarts aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Freeland-Graves, <i>et al.</i> 1980	Faible	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Donovan <i>et al.</i> 1995	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Kadrabova <i>et al.</i> 1995	Faible	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Hunt <i>et al.</i> 1998	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Haddad <i>et al.</i> 1999	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Koebnick <i>et al.</i> 2001	Très élevé	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Haldar <i>et al.</i> 2007	Faible	Faible	Faible	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Kim <i>et al.</i> 2007	Très élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible
Schüpbach <i>et al.</i> 2017	Faible	Faible	Élevé	Non applicable	Modéré	Faible	Faible
Trame <i>et al.</i> 2018	Très élevé	Faible	Élevé	Non applicable	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Pour les marqueurs de répercussion biologique (activité de la superoxyde dismutase et des phosphatases alcalines), les résultats ne portant que sur une seule étude, la concordance est non estimable. En considérant l'ensemble des études s'intéressant aux marqueurs d'exposition en zinc, les résultats sont concordants.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles. Les effectifs étaient généralement modérés.
- **Caractère généralisable** : La plupart des populations, des régimes végétariens et des comparateurs sont tels que les résultats rapportés dans les études incluses sont généralisables à la population française. Cependant, dans l'étude contrôlée, la population est composée uniquement de femmes jeunes et en bonne santé, ce qui n'est pas représentatif de la population générale française. De même, il peut être considéré que Les populations des adventistes du septième jour sont également peu représentatives de la population française.

Tableau 77 : synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour le statut en zinc

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Statut en zinc	Faible	Élevée	Élevé	Faible	Modéré

■ Conclusion

Le GT conclut qu'un régime végétarien ou un régime lacto-ovovégétarien, comparés à un régime incluant de la chair animale, n'est pas associé à une réduction de marqueurs de répercussion biologique du statut en zinc. Le poids des preuves est faible.

Pour le régime végétalien, l'absence d'étude ne permet pas de conclure et le poids des preuves est non estimable.

Le GT conclut qu'un régime végétarien, un régime lacto-ovovégétarien, ou un régime végétalien, comparés à un régime incluant de la chair animale est associé à des marqueurs d'exposition en zinc plus bas. Le poids des preuves est modéré.

4 Analyse d'incertitudes

Tableau des incertitudes

Sources d'incertitude					
Volet de l'expertise	Origine (niveau 1)	Origine (niveau 2)	Description	Prise en compte	Impact sur le résultat de l'expertise
Planification	Contexte	Révision du périmètre de l'expertise	Il existe une hétérogénéité dans l'équilibre nutritionnel des régimes et dans le recours à des compléments alimentaires	Non prise en compte	Cette hétérogénéité n'a pas été différenciée dans l'analyse des liens avec la santé
Caractérisation de l'exposition	Méthode	Sélection des données d'entrée	Une définition du végétarisme sans seuil de tolérance n'est pas utilisable en pratique	Adoption d'une définition consensuelle opérationnelle	Exclusion/inclusion d'études qui auraient pu être classées différemment si une autre définition avait été utilisée
Caractérisation de l'exposition	Méthode	Sélection des données d'entrée	Les quelques études sans définition du régime végétarien étaient incluses	Prise en compte dans l'évaluation du risque de biais	Dégradation du poids des preuves
Caractérisation de l'exposition	Méthode	Sélection des données d'entrée	Les régimes végétariens expérimentaux particuliers ne constituent pas des régimes végétariens observés couramment. Par exemple,	Ces régimes ont été exclus	Moins d'études incluses mais exposition plus précise

			certaines études ont utilisé un régime végétarien avec une très faible teneur en lipides		
Caractérisation de l'exposition	Méthode	Sélection des données d'entrée	L'identification des régimes n'est pas toujours clairement explicitée et ne semble pas toujours avoir lieu dans le cadre des recueils de consommation, mais lors de la sélection des participants par une question générale	Prise en compte dans l'évaluation du risque de biais	Dégradation du poids des preuves
Caractérisation de l'exposition/comparateur	Méthode	Sélection des données d'entrée	Les populations sont très hétérogènes et parfois dissemblables à la population française	Prise en compte dans le caractère généralisable des articles inclus	Aspect mentionné dans l'évaluation du poids des preuves
Caractérisation du comparateur	Méthode	Sélection des données d'entrée	Les régimes non végétariens incluent des régimes flexitariens et des pesco-végétariens qui sont parfois examinés à part dans les études au lieu d'être compris dans le groupe comparateur	Non prise en compte	Mésévaluation de l'association dans certaines études dans la mesure où ces groupes pourraient avoir un risque intermédiaire
Caractérisation du comparateur	Méthode	Sélection des données d'entrée	Les articles inclus ont été publiés antérieurement à mai 2019	Non prise en compte	Evolution potentielle des conclusions ou du poids des preuves
Caractérisation du danger	Méthode	Quantité et qualité des données d'entrée	Peu d'études conduites en France	Exclusion des études conduites dans des pays dont le IDH n'est pas très élevé	Moins d'études incluses mais une meilleure généralisabilité des résultats à la population française
Caractérisation de l'exposition	Méthode	Quantité et qualité des	L'exposition précède le début du suivi dans toutes les études. Les effets potentiels du régime étudié	Prise en compte dans l'évaluation du risque	Dégradation générale du poids des preuves pour la santé

		données d'entrée	ont pu se manifester avant le début du suivi	de biais (biais de sélection)	
Caractérisation de l'exposition	Méthode	Quantité et qualité des données d'entrée	L'impact de l'absence d'ajustement pour les antécédents familiaux est difficile à estimer. En effet, les antécédents familiaux sont associés aux indicateurs de santé, mais leurs liens avec l'adoption d'un régime végétarien est inconnu	Discuté dans l'évaluation du risque de biais (biais de confusion)	Dégradation du poids des preuves dans les cas où il était suspecté qu'il s'agissait d'un facteur de confusion à prendre en compte
Caractérisation du risque	Méthode	Quantité et qualité des données d'entrée	Caractérisation des indicateurs de santé qui peut ne pas avoir été validé (par ex. seulement fondé sur la déclaration des participants)	Prise en compte dans l'évaluation du risque de biais (biais liés aux mesures des indicateurs de santé)	Dégradation du poids des preuves car l'incidence peut être sur ou sous-estimée
Caractérisation du risque	Méthode	Quantité et qualité des données d'entrée	Peu de résultats dans les populations spécifiques (ex. femmes enceintes, jeunes enfants, etc.)	Non prise en compte	Conclusions globalisées et non différenciées
Caractérisation du risque	Méthode	Quantité et qualité des données d'entrée	Peu d'études ont utilisé des seuils pour évaluer le statut et quand elles l'ont fait, ces seuils n'étaient souvent pas des seuils consensuels	Aucune prise en compte possible	Interprétation plus difficile en matière de santé

5 Conclusions du groupe de travail et du CES Nutrition humaine

L'objectif de ce travail était d'identifier et caractériser les liens épidémiologiques entre différents types de régimes végétariens et la santé, à l'aide d'une revue systématique de la littérature avec évaluation du poids des preuves. Cette revue systématique a identifié 131 articles publiés jusqu'en mai 2019 respectant les critères d'inclusion établis par le GT et le CES Nutrition humaine. Pour certains effets de santé, le nombre d'indicateurs évalués dans la littérature était très limité (voire inexistant pour un grand nombre d'effets de santé).

L'analyse de l'ensemble des articles (chapitre santé) a mis en évidence, avec un poids des preuves modéré, qu'un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale était associé à un risque plus faible de diabète.

Pour les autres associations analysées dans les articles identifiés, le poids des preuves était faible ou non estimable, il est donc probable que de nouvelles études puissent entraîner une modification des conclusions concernées.

Un risque sanitaire plus élevé chez les végétariens était observé pour la santé ostéo-articulaire et l'hypospadias, avec un poids des preuves faible. Un risque plus faible chez les végétariens était observé pour les cardiopathies ischémiques, les troubles ovulatoires, certains cancers (prostate, estomac, hématologiques, toutes localisations) et certaines maladies ophtalmologiques et gastro-intestinales, avec un poids des preuves faible.

Également avec un poids des preuves faible, le régime végétarien n'était pas associé à de nombreux indicateurs de santé (périmètre crânien à la naissance, certains facteurs de risque cardiométabolique, cancer du sein, colorectal, des voies urinaires, certaines maladies hépatobiliaires et la mortalité).

Ne disposant pas de suffisamment d'études de bonne qualité ou d'études dans l'absolu, le GT et le CES n'a pas pu évaluer le lien entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et les autres indicateurs de santé.

Concernant l'examen du lien des régimes végétariens avec le statut nutritionnel, le GT a fondé son évaluation sur les marqueurs de répercussion biologique. Les marqueurs d'exposition ne viennent qu'en appui pour interpréter les résultats obtenus. Avec un poids de preuve modéré ou faible, les nutriments pour lesquels les marqueurs de répercussion biologique témoignent d'un statut plus faible chez les végétariens étaient le fer, l'iode, et les vitamines B6 et B12. Les concentrations sériques en homocystéine étaient plus élevées. S'agissant de la vitamine D et l'équilibre phosphocalcique, les régimes végétariens sont également moins favorables que les régimes incluant de la chair animale. De plus, chez les végétariens, les marqueurs de répercussion biologiques en vitamine B2 ont montré un statut plus faible.

Avec un poids des preuves faible, le régime végétarien n'était pas associé aux marqueurs de répercussion biologique pour le cuivre, le sélénium et le zinc.

En l'absence de suffisamment d'études de bonne qualité, d'étude dans l'absolu ou de marqueurs de répercussion biologique, le GT n'a pas pu évaluer le lien entre un régime végétarien, comparé à un régime incluant de la chair animale, et les autres nutriments.

Ainsi, cette analyse a notamment permis d'identifier des nutriments à risque d'insuffisance d'apport dans le cadre des consommations spontanées des végétariens telles qu'observées dans les études épidémiologiques. Il s'agit du fer, de l'iode, des vitamines B6 et B12, de la vitamine D et l'équilibre phosphocalcique et plus spécifiquement pour les végétaliens, la vitamine B2.

Les acides gras n'ayant pas de marqueurs de répercussion biologique, le GT n'a pas évalué le statut de ces nutriments. Néanmoins, les régimes végétariens excluant le poisson, principal contributeur à l'apport en acide eicosapentaénoïque et acide docosahexaénoïque, les individus suivant un régime végétarien pourraient présenter un risque d'insuffisance d'apport en ces nutriments.

Les résultats issus de cette analyse de la littérature seront pris en compte dans les choix des paramètres à utiliser comme contrainte dans le processus d'optimisation.

Tableau 78 : récapitulatif des niveaux de preuve des liens entre les régimes végétariens et la santé

Effet de santé	Indicateurs	Végétariens vs non végétariens	Lacto-ovovégétariens vs non végétariens	Végétaliens vs non végétariens	Végétaliens vs lacto-ovovégétariens
Poids et croissance	Gain de poids chez l'adulte	Faible	Non estimable	Faible	Non estimable
	Gain de poids excessif pendant la grossesse	Non estimable	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Périmètre crânien à la naissance	Non estimable	Faible	Faible	Non estimable
Diabète	Diabète de type 2	Modéré	Faible	Faible	Non estimable
Maladies cardiovasculaires	cardiopathie ischémique	Faible	Non estimable	Non estimable	Non estimable
Risque cardiométabolique	Résistance à l'insuline et glycémie à jeun élevée	Non estimable	Non estimable	Faible	Non estimable
	Autres facteurs de risque cardiométabolique	Faible	Faible	Faible	Faible
Cancers	Cancer du sein	Faible	Faible	Faible	Non estimable
	Cancer des ovaires	Faible	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Cancer du col de l'utérus	Non estimable	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Cancer de l'endomètre	Faible	Non estimable	Non estimable	Non estimable

	Cancers spécifiques du sexe féminin	Non estimable	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Cancers spécifiques du sexe masculin	Non estimable	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Cancer de la prostate	Faible	Faible	Faible	Non estimable
	Cancer du poumon	Faible	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Voies respiratoires et organes intrathoraciques	Non estimable	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Cancers colorectal, du côlon ou du rectum	Faible	Faible	Faible	Non estimable
	Cancers du tractus gastro-intestinal	Non estimable	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Cancer de l'estomac	Faible	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Cancers des voies urinaires	Faible	Faible	Faible	Non estimable
	Cancers hématologiques	Faible	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Cancers toutes localisations	Faible	Non estimable	Non estimable	Non estimable
Santé ostéo-articulaire	Fractures	Faible	Faible	Faible	Non estimable
	Densité minérale osseuse	Non estimable	Non estimable	Non estimable	Non estimable
Maladies ophtalmologiques	Cataracte	Faible	Faible	Faible	Non estimable
	Trou maculaire idiopathique	Non estimable	Non estimable	Non estimable	Non estimable
Maladies gastro-intestinales et hépatobiliaires	Maladie diverticulaire	Faible	Faible	Faible	Non estimable
	Lithiase biliaire	Faible	Non estimable	Non estimable	Non estimable
Maladies de l'appareil urinaire	Calculs rénaux	Faible	Non estimable	Non estimable	Non estimable
Fertilité, perturbations endocriniennes et issues de grossesse	Troubles ovulatoires	Faible	Faible	Faible	Non estimable
	Hypospadias	Faible	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Hypothyroïdie	Non estimable	Faible	Faible	Non estimable
Maladies neurologiques	Démence	Non estimable	Non estimable	Non estimable	Non estimable

Santé mentale	Humeur	Non estimable	Non estimable	Non estimable	Non estimable
Mortalité	Mortalité toutes causes	Faible	Faible	Faible	Non estimable
Neurodéveloppement	Acquisition de la position assise ou de la marche	Non estimable	Faible	Faible	Non estimable
	Difficultés comportementales	Non estimable	Faible	Faible	Non estimable
Statut en calcium, phosphore et vitamine D	Concentration sanguine en 25-hydroxyvitamine D	Faible	Non estimable	Faible	Non estimable
	Statut en vitamine D et un équilibre phosphocalcique	Faible	Non estimable	Faible	Non estimable
Statut en cuivre	Céruloplasmine	Non estimable	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Concentration en cuivre dans le sang et cheveux	Faible	Faible	Non estimable	Non estimable
Statut en fer	Concentration en hémoglobine	Faible	Faible	Faible	Non estimable
	Concentration en hématoците	Faible	Faible	Faible	Non estimable
	Ferritine	Modéré	Modéré	Modéré	Non estimable
	Anémie ferriprive	Non estimable	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Coefficient de saturation de la transferrine	Faible	Faible	Faible	Non estimable
	Concentration en fer sérique	Faible	Faible	Faible	Faible
Statut en iode	Hormone thyroïdienne et la thyroxine libre	Non estimable	Non estimable	Non estimable	Faible
	Concentrations urinaires en iode	Faible	Non estimable	Modéré	Faible
Statut en protéines	Albuminémie et concentrations en protéines totales	Faible	Faible	Faible	Faible

Statut en sélénium	Activité des glutathions peroxydases et la concentration en sélénoprotéine P	Faible	Faible	Faible	Non estimable
	Concentrations en sélénium mesurées dans le plasma, les érythrocytes, les urines ou dans les cheveux	Modéré	Modéré	Modéré	Non estimable
Statut en vitamines B1 et B2	Vitamine B1 (pourcentage d'activation de la transcétolase érythrocytaire par le pyrophosphate de thiamine)	Faible	Faible	Faible	Non estimable
	Vitamine B2 (glutathion réductase)	Faible	Non estimable	Faible	Faible
Statut en vitamine B6, B9 et B12	Vitamine B6 (coefficient d'activation de l'aspartate-aminotransférase érythrocytaire)	Faible	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Vitamine B6 (concentration sérique)	Faible	Faible	Non estimable	Non estimable
	Vitamine B6 (concentration en phosphate de pyridoxal)	Non estimable	Non estimable	Non estimable	Non estimable
	Vitamine B9 (concentration sérique)	Modéré	Modéré	Modéré	Faible
	Vitamine B12 (concentration sérique)	Modéré	Modéré	Modéré	Modéré
	Homocystéine	Modéré	Modéré	Modéré	Faible
Statut en zinc	Superoxyde dismutase et	Faible	Faible	Non estimable	Non estimable

	phosphatases alcalines				
	Concentrations dans le sang, la salive, l'urine et les cheveux	Modéré	Modéré	Modéré	Non estimable

Légendes :

Diminution du risque ou amélioration du statut
Augmentation du risque ou détérioration du statut
Pas d'association
Pas suffisamment d'études de bonne qualité
Pas d'étude

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail: 17 mai 2024

6 Bibliographie

- Akesson, B. et P. A. Ockerman. 1985. "Selenium status in vegans and lactovegetarians." *Br J Nutr* 53 (2): 199-205. <https://doi.org/10.1079/bjn19850027>.
- Anses. 2016. *Avis de l'Anses relatif à l'Actualisation des repères du PNNS : Révision des repères de consommations alimentaires*.
- Anses. 2019 2019a. *Avis de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les enfants de 0 à 3 ans (Saisine n°2017-SA-0145)*. Anses (Maisons-Alfort), 55-p.
- Anses. 2019b. *Avis de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les enfants de 4 à 17 ans*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0142.pdf>, 41 p.
- Anses. 2019c. *Avis de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes dès la ménopause et les hommes de plus de 65 ans (Saisine n° 2017-SA-0143)*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0143.pdf>, 47 p.
- Anses. 2019 2019d. *Avis de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes ou allaitantes (Saisine n° 2017-SA-0141)*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0141.pdf>, 53-p.
- Anses. 2021 2021. *Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux*. Anses (Maisons-Alfort). <https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-03431491>, 240-p.
- Appleby, P. N., N. E. Allen et T. J. Key. 2011. "Diet, vegetarianism, and cataract risk." *Am J Clin Nutr* 93 (5): 1128-35. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004028>.
- Appleby, P. N., F. L. Crowe, K. E. Bradbury, R. C. Travis et T. J. Key. 2016. "Mortality in vegetarians and comparable nonvegetarians in the United Kingdom." *Am J Clin Nutr* 103 (1): 218-30. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.119461>.
- Appleby, P. N., T. J. Key, M. Thorogood, M. L. Burr et J. Mann. 2002. "Mortality in British vegetarians." *Public Health Nutr* 5 (1): 29-36. <https://doi.org/10.1079/PHN2001248>.
- Appleby, P. N., M. Thorogood, J. I. Mann et T. J. Key. 1999. "The Oxford Vegetarian Study: an overview." *Am J Clin Nutr* 70 (3 Suppl): 525S-531S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.3.525s>.
- Appleby, P., A. Roddam, N. Allen et T. Key. 2007. "Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford." *Eur J Clin Nutr* 61 (12): 1400-6. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602659>.
- Barr, S. I., K. C. Janelle et J. C. Prior. 1994. "Vegetarian vs nonvegetarian diets, dietary restraint, and subclinical ovulatory disturbances: prospective 6-mo study." *Am J Clin Nutr* 60 (6): 887-94. <https://doi.org/10.1093/ajcn/60.6.887>.
- Beeson, W. L., P. K. Mills, R. L. Phillips, M. Andress et G. E. Fraser. 1989. "Chronic disease among Seventh-day Adventists, a low-risk group. Rationale, methodology, and description of the population." *Cancer* 64 (3): 570-81. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890801\)64:3<570::aid-cnrc2820640303>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890801)64:3<570::aid-cnrc2820640303>3.0.co;2-4).
- Beezhold, B. L. et C. S. Johnston. 2012. "Restriction of meat, fish, and poultry in omnivores improves mood: a pilot randomized controlled trial." *Nutr J* 11: 9. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-9>.
- Bissoli, L., V. Di Francesco, A. Ballarin, R. Mandragona, R. Trespidi, G. Brocco, B. Caruso, O. Bosello et M. Zamboni. 2002. "Effect of vegetarian diet on homocysteine levels." *Ann Nutr Metab* 46 (2): 73-9. <https://doi.org/10.1159/000057644>.
- Brantsaeter, A. L., H. K. Knutsen, N. C. Johansen, K. A. Nyheim, I. Erlund, H. M. Meltzer et S. Henjum. 2018. "Inadequate Iodine Intake in Population Groups Defined by Age, Life

- Stage and Vegetarian Dietary Practice in a Norwegian Convenience Sample." *Nutrients* 10 (2). <https://doi.org/10.3390/nu10020230>.
- Burr, M. L. et B. K. Butland. 1988. "Heart disease in British vegetarians." *Am J Clin Nutr* 48 (3 Suppl): 830-2. <https://doi.org/10.1093/ajcn/48.3.830>.
- Burr, M. L. et P. M. Sweetnam. 1982. "Vegetarianism, dietary fiber, and mortality." *Am J Clin Nutr* 36 (5): 873-7. <https://doi.org/10.1093/ajcn/36.5.873>.
- Butler, T. L., G. E. Fraser, W. L. Beeson, S. F. Knutsen, R. P. Herring, J. Chan, J. Sabate, S. Montgomery, E. Haddad, S. Preston-Martin, H. Bennett et K. Jaceldo-Siegl. 2008. "Cohort profile: The Adventist Health Study-2 (AHS-2)." *Int J Epidemiol* 37 (2): 260-5. <https://doi.org/10.1093/ije/dym165>.
- Chan, J., K. Jaceldo-Siegl et G. E. Fraser. 2009. "Serum 25-hydroxyvitamin D status of vegetarians, partial vegetarians, and nonvegetarians: the Adventist Health Study-2." *Am J Clin Nutr* 89 (5): 1686S-1692S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.26736X>.
- Chang-Claude, J. et R. Frentzel-Beyme. 1993. "Dietary and lifestyle determinants of mortality among German vegetarians." *Int J Epidemiol* 22 (2): 228-36. <https://doi.org/10.1093/ije/22.2.228>.
- Chang-Claude, J., S. Hermann, U. Eilber et K. Steindorf. 2005. "Lifestyle determinants and mortality in German vegetarians and health-conscious persons: results of a 21-year follow-up." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14 (4): 963-8. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-04-0696>.
- Chang, C. M., T. H. T. Chiu, C. C. Chang, M. N. Lin et C. L. Lin. 2019. "Plant-Based Diet, Cholesterol, and Risk of Gallstone Disease: A Prospective Study." *Nutrients* 11 (2). <https://doi.org/10.3390/nu11020335>.
- Chang, Horng-Jinh, Kuo-Chung Huang et Chao-Hsien Wu. 2006. "Determination of sample size in using central limit theorem for Weibull distribution." *International Journal of Information and Management Sciences* 17.
- Chiu, T. H. T., W. H. Pan, M. N. Lin et C. L. Lin. 2018. "Vegetarian diet, change in dietary patterns, and diabetes risk: a prospective study." *Nutr Diabetes* 8 (1): 12. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0022-4>.
- Chiu, Y. F., C. C. Hsu, T. H. Chiu, C. Y. Lee, T. T. Liu, C. K. Tsao, S. C. Chuang et C. A. Hsiung. 2015. "Cross-sectional and longitudinal comparisons of metabolic profiles between vegetarian and non-vegetarian subjects: a matched cohort study." *Br J Nutr* 114 (8): 1313-20. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002937>.
- Chuang, S. Y., T. H. Chiu, C. Y. Lee, T. T. Liu, C. K. Tsao, C. A. Hsiung et Y. F. Chiu. 2016. "Vegetarian diet reduces the risk of hypertension independent of abdominal obesity and inflammation: a prospective study." *J Hypertens* 34 (11): 2164-71. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001068>.
- Crowe, F. L., P. N. Appleby, N. E. Allen et T. J. Key. 2011. "Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians." *BMJ* 343: d4131. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4131>.
- Crowe, F. L., P. N. Appleby, R. C. Travis et T. J. Key. 2013. "Risk of hospitalization or death from ischemic heart disease among British vegetarians and nonvegetarians: results from the EPIC-Oxford cohort study." *Am J Clin Nutr* 97 (3): 597-603. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.044073>.
- Dagnelie, Pieter C. et François Mariotti. 2017. "1 - Vegetarian Diets: Definitions and Pitfalls in Interpreting Literature on Health Effects of Vegetarianism." Dans *Vegetarian and Plant-Based Diets in Health and Disease Prevention*, édité par François Mariotti, 3-10. : Academic Press.
- Davey, G. K., E. A. Spencer, P. N. Appleby, N. E. Allen, K. H. Knox et T. J. Key. 2003. "EPIC-Oxford: lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33 883 meat-eaters

- and 31 546 non meat-eaters in the UK." *Public Health Nutr* 6 (3): 259-69. <https://doi.org/10.1079/phn2002430>.
- Dent, C. E. et M. M. Gupta. 1975. "Plasma 25-hydroxyvitamin-D-levels during pregnancy in Caucasians and in vegetarian and non-vegetarian Asians." *Lancet* 2 (7944): 1057-60. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)90430-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)90430-4).
- DGAC, Dietary Guidelines Advisory Committee. 2020. *2020 Dietary Guidelines Advisory Committee: Nutrition Evidence Systematic Review (NESR) Process for Conducting Systematic Reviews*. (Washington, DC.: U.S. Department of Agriculture).
- Donovan, U. M. et R. S. Gibson. 1995. "Iron and zinc status of young women aged 14 to 19 years consuming vegetarian and omnivorous diets." *J Am Coll Nutr* 14 (5): 463-72. <https://doi.org/10.1080/07315724.1995.10718537>.
- Dos Santos Silva, I., P. Mangtani, V. McCormack, D. Bhakta, L. Sevak et A. J. McMichael. 2002. "Lifelong vegetarianism and risk of breast cancer: a population-based case-control study among South Asian migrant women living in England." *Int J Cancer* 99 (2): 238-44. <https://doi.org/10.1002/ijc.10300>.
- Draper, C. F., I. Vassallo, A. Di Cara, C. Milone, O. Comminetti, I. Monnard, J. P. Godin, M. Scherer, M. Su, W. Jia, S. P. Guiraud, F. Praplan, L. Guignard, C. Ammon Zufferey, M. Shevlyakova, N. Emami, S. Moco, M. Beaumont, J. Kaput et F. P. Martin. 2018. "A 48-Hour Vegan Diet Challenge in Healthy Women and Men Induces a BRANCH-Chain Amino Acid Related, Health Associated, Metabolic Signature." *Mol Nutr Food Res* 62 (3). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700703>.
- Elorinne, A. L., G. Alfthan, I. Erlund, H. Kivimaki, A. Paju, I. Salminen, U. Turpeinen, S. Voutilainen et J. Laakso. 2016. "Food and Nutrient Intake and Nutritional Status of Finnish Vegans and Non-Vegetarians." *PLoS One* 11 (2): e0148235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148235>.
- Evans, J. R., S. D. Schwartz, J. D. McHugh, Y. Thamby-Rajah, S. A. Hodgson, R. P. Wormald et Z. J. Gregor. 1998. "Systemic risk factors for idiopathic macular holes: a case-control study." *Eye (Lond)* 12 (Pt 2): 256-9. <https://doi.org/10.1038/eye.1998.60>.
- Fraser, G. E. 1999. "Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists." *Am J Clin Nutr* 70 (3 Suppl): 532S-538S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.3.532s>.
- Freeland-Graves, J. H., P. W. Bodzy et M. A. Eppright. 1980. "Zinc status of vegetarians." *J Am Diet Assoc* 77 (6): 655-61.
- Frentzel-Beyme, R. et J. Chang-Claude. 1994. "Vegetarian diets and colon cancer: the German experience." *Am J Clin Nutr* 59 (5 Suppl): 1143S-1152S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/59.5.1143S>.
- Frentzel-Beyme, R., J. Claude et U. Eilber. 1988. "Mortality among German vegetarians: first results after five years of follow-up." *Nutr Cancer* 11 (2): 117-26. <https://doi.org/10.1080/01635588809513978>.
- Gallego-Narbon, A., B. Zapatera, L. Barrios et M. P. Vaquero. 2019. "Vitamin B(12) and folate status in Spanish lacto-ovo vegetarians and vegans." *J Nutr Sci* 8: e7. <https://doi.org/10.1017/jns.2019.2>.
- Gammon, C. S., P. R. von Hurst, J. Coad, R. Kruger et W. Stonehouse. 2012. "Vegetarianism, vitamin B12 status, and insulin resistance in a group of predominantly overweight/obese South Asian women." *Nutrition* 28 (1): 20-4. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.05.006>.
- Gibson, R. S., B. M. Anderson et J. H. Sabry. 1983. "The trace metal status of a group of post-menopausal vegetarians." *J Am Diet Assoc* 82 (3): 246-50.
- Giem, P., W. L. Beeson et G. E. Fraser. 1993. "The incidence of dementia and intake of animal products: preliminary findings from the Adventist Health Study." *Neuroepidemiology* 12 (1): 28-36. <https://doi.org/10.1159/000110296>.

- Gilsing, A. M., L. J. Schouten, R. A. Goldbohm, P. C. Dagnelie, P. A. van den Brandt et M. P. Weijenberg. 2015. "Vegetarianism, low meat consumption and the risk of colorectal cancer in a population based cohort study." *Sci Rep* 5: 13484. <https://doi.org/10.1038/srep13484>.
- Gilsing, A. M., M. P. Weijenberg, R. A. Goldbohm, P. C. Dagnelie, P. A. van den Brandt et L. J. Schouten. 2016. "Vegetarianism, low meat consumption and the risk of lung, postmenopausal breast and prostate cancer in a population-based cohort study." *Eur J Clin Nutr* 70 (6): 723-9. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.25>.
- Gupta, A. K., A. Damji et A. Uppaluri. 2004. "Vitamin B12 deficiency. Prevalence among South Asians at a Toronto clinic." *Can Fam Physician* 50: 743-7.
- Haddad, E. H., L. S. Berk, J. D. Kettinger, R. W. Hubbard et W. R. Peters. 1999. "Dietary intake and biochemical, hematologic, and immune status of vegans compared with nonvegetarians." *Am J Clin Nutr* 70 (3 Suppl): 586S-593S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.3.586s>.
- Halidar, S., I. R. Rowland, Y. A. Barnett, I. Bradbury, P. J. Robson, J. Powell et J. Fletcher. 2007. "Influence of habitual diet on antioxidant status: a study in a population of vegetarians and omnivores." *Eur J Clin Nutr* 61 (8): 1011-22. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602615>.
- Hansen, T. H., M. T. B. Madsen, N. R. Jørgensen, A. S. Cohen, T. Hansen, H. Vestergaard, O. Pedersen et K. H. Allin. 2018. "Bone turnover, calcium homeostasis, and vitamin D status in Danish vegans." *Eur J Clin Nutr* 72 (7): 1046-1054. <https://doi.org/10.1038/s41430-017-0081-y>.
- Harman, S. K. et W. R. Parnell. 1998. "The nutritional health of New Zealand vegetarian and non-vegetarian Seventh-day Adventists: selected vitamin, mineral and lipid levels." *N Z Med J* 111 (1062): 91-4.
- Helman, A. D. et I. Darnton-Hill. 1987. "Vitamin and iron status in new vegetarians." *Am J Clin Nutr* 45 (4): 785-9. <https://doi.org/10.1093/ajcn/45.4.785>.
- Henjum, S., A. L. Brantsaeter, A. Kurniasari, L. Dahl, E. K. Aadland, E. L. F. Gjengedal, S. Birkeland et I. Aakre. 2018. "Suboptimal Iodine Status and Low Iodine Knowledge in Young Norwegian Women." *Nutrients* 10 (7). <https://doi.org/10.3390/nu10070941>.
- Herrmann, W., H. Schorr, R. Obeid et J. Geisel. 2003. "Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians." *Am J Clin Nutr* 78 (1): 131-6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.1.131>.
- Herrmann, W., H. Schorr, K. Purschwitz, F. Rassoul et V. Richter. 2001. "Total homocysteine, vitamin B(12), and total antioxidant status in vegetarians." *Clin Chem* 47 (6): 1094-101.
- Hoeflich, J., B. Hollenbach, T. Behrends, A. Hoeg, H. Stosnach et L. Schomburg. 2010. "The choice of biomarkers determines the selenium status in young German vegans and vegetarians." *Br J Nutr* 104 (11): 1601-4. <https://doi.org/10.1017/S0007114510002618>.
- Hokin, B. D. et T. Butler. 1999. "Cyanocobalamin (vitamin B-12) status in Seventh-day Adventist ministers in Australia." *Am J Clin Nutr* 70 (3 Suppl): 576S-578S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.3.576s>.
- Houghton, L. A., T. J. Green, U. M. Donovan, R. S. Gibson, A. M. Stephen et D. L. O'Connor. 1997. "Association between dietary fiber intake and the folate status of a group of female adolescents." *Am J Clin Nutr* 66 (6): 1414-21. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.6.1414>.
- Hua, N. W., R. A. Stoohs et F. S. Facchini. 2001. "Low iron status and enhanced insulin sensitivity in lacto-ovo vegetarians." *Br J Nutr* 86 (4): 515-9. <https://doi.org/10.1079/bjn2001421>.

- Huang, Y. C., S. J. Chang, Y. T. Chiu, H. H. Chang et C. H. Cheng. 2003. "The status of plasma homocysteine and related B-vitamins in healthy young vegetarians and nonvegetarians." *Eur J Nutr* 42 (2): 84-90. <https://doi.org/10.1007/s00394-003-0387-5>.
- Huang, Yi-Chia, Woei-Jyue Lin, Chien-Hsiang Cheng et Kuo-Hsiung Su. 1999. "Nutrient intakes and iron status of healthy young vegetarians and nonvegetarians." *Nutrition Research* 19 (5): 663-674. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(99\)00031-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0271-5317(99)00031-7).
- Hung, C. J., P. C. Huang, S. C. Lu, Y. H. Li, H. B. Huang, B. F. Lin, S. J. Chang et H. F. Chou. 2002. "Plasma homocysteine levels in Taiwanese vegetarians are higher than those of omnivores." *J Nutr* 132 (2): 152-8. <https://doi.org/10.1093/jn/132.2.152>.
- Hunt, J. R., L. A. Matthys et L. K. Johnson. 1998. "Zinc absorption, mineral balance, and blood lipids in women consuming controlled lactoovovegetarian and omnivorous diets for 8 wk." *Am J Clin Nutr* 67 (3): 421-30. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.3.421>.
- Kadrabová, J., A. Madaric, Z. Kováčiková et E. Ginter. 1995. "Selenium status, plasma zinc, copper, and magnesium in vegetarians." *Biol Trace Elem Res* 50 (1): 13-24. <https://doi.org/10.1007/bf02789145>.
- Key, T. J., P. N. Appleby, F. L. Crowe, K. E. Bradbury, J. A. Schmidt et R. C. Travis. 2014. "Cancer in British vegetarians: updated analyses of 4998 incident cancers in a cohort of 32,491 meat eaters, 8612 fish eaters, 18,298 vegetarians, and 2246 vegans." *Am J Clin Nutr* 100 Suppl 1: 378S-85S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071266>.
- Key, T. J., P. N. Appleby, G. K. Davey, N. E. Allen, E. A. Spencer et R. C. Travis. 2003. "Mortality in British vegetarians: review and preliminary results from EPIC-Oxford." *Am J Clin Nutr* 78 (3 Suppl): 533S-538S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.3.533S>.
- Key, T. J., P. N. Appleby, E. A. Spencer, R. C. Travis, N. E. Allen, M. Thorogood et J. I. Mann. 2009. "Cancer incidence in British vegetarians." *Br J Cancer* 101 (1): 192-7. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605098>.
- Key, T. J., P. N. Appleby, E. A. Spencer, R. C. Travis, A. W. Roddam et N. E. Allen. 2009a. "Cancer incidence in vegetarians: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Oxford)." *Am J Clin Nutr* 89 (5): 1620S-1626S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.26736M>.
- Key, T. J., P. N. Appleby, E. A. Spencer, R. C. Travis, A. W. Roddam et N. E. Allen. 2009b. "Mortality in British vegetarians: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Oxford)." *Am J Clin Nutr* 89 (5): 1613S-1619S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.26736L>.
- Key, T. J., M. Thorogood, P. N. Appleby et M. L. Burr. 1996. "Dietary habits and mortality in 11,000 vegetarians and health conscious people: results of a 17 year follow up." *BMJ* 313 (7060): 775-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7060.775>.
- Kim, M. H. et Y. J. Bae. 2012. "Postmenopausal vegetarians' low serum ferritin level may reduce the risk for metabolic syndrome." *Biol Trace Elem Res* 149 (1): 34-41. <https://doi.org/10.1007/s12011-012-9405-x>.
- Kim, Mi-Hyun, Mi-Kyeong Choi et Chung-Ja Sung. 2007. "Bone mineral density of Korean postmenopausal women is similar between vegetarians and nonvegetarians." *Nutrition Research* 27 (10): 612-617. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nutres.2007.07.006>.
- Koebnick, C., U. A. Heins, I. Hoffmann, P. C. Dagnelie et C. Leitzmann. 2001. "Folate status during pregnancy in women is improved by long-term high vegetable intake compared with the average western diet." *J Nutr* 131 (3): 733-9. <https://doi.org/10.1093/jn/131.3.733>.
- Koebnick, C., I. Hoffmann, P. C. Dagnelie, U. A. Heins, S. N. Wickramasinghe, I. D. Ratnayaka, S. Gruendel, J. Lindemans et C. Leitzmann. 2004. "Long-term ovo-lacto vegetarian diet impairs vitamin B-12 status in pregnant women." *J Nutr* 134 (12): 3319-26. <https://doi.org/10.1093/jn/134.12.3319>.

- Krajcovicová-Kudlácková, M., P. Blazíček, K. Babinská, J. Kopcová, J. Klvanová, A. Béderová et T. Magálová. 2000. "Traditional and alternative nutrition--levels of homocysteine and lipid parameters in adults." *Scand J Clin Lab Invest* 60 (8): 657-64. <https://doi.org/10.1080/00365510050216385>.
- Krajcovicová-Kudlácková, M., R. Simoncic, A. Béderová, E. Grancicová et T. Magálová. 1997. "Influence of vegetarian and mixed nutrition on selected haematological and biochemical parameters in children." *Nahrung* 41 (5): 311-4. <https://doi.org/10.1002/food.19970410513>.
- Krajcovicová-Kudlácková, M., R. Simoncic, A. Béderová, J. Klvanová, A. Brtková et E. Grancicová. 1996. "Lipid and antioxidant blood levels in vegetarians." *Nahrung* 40 (1): 17-20. <https://doi.org/10.1002/food.19960400105>.
- Krajcovicová-Kudlácková, M., R. Simoncic, A. Béderová, R. Ondreicka et J. Klvanová. 1994. "Selected parameters of lipid metabolism in young vegetarians." *Ann Nutr Metab* 38 (6): 331-5. <https://doi.org/10.1159/000177830>.
- Larsen, P. S., A. M. Nybo Andersen, P. Uldall, B. H. Bech, J. Olsen, A. V. Hansen et K. Strandberg-Larsen. 2014. "Maternal vegetarianism and neurodevelopment of children enrolled in The Danish National Birth Cohort." *Acta Paediatr* 103 (11): e507-9. <https://doi.org/10.1111/apa.12761>.
- Larsson, C. L. et G. K. Johansson. 2002. "Dietary intake and nutritional status of young vegans and omnivores in Sweden." *Am J Clin Nutr* 76 (1): 100-6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.1.100>.
- Laskowska-Klita, T., M. Chelchowska, J. Ambroszkiewicz, J. Gajewska et W. Klemarczyk. 2011. "The effect of vegetarian diet on selected essential nutrients in children." *Med Wieku Rozwoj* 15 (3): 318-25.
- Lee, Y. et M. Krawinkel. 2011. "The nutritional status of iron, folate, and vitamin B-12 of Buddhist vegetarians." *Asia Pac J Clin Nutr* 20 (1): 42-9.
- Leung, A. M., A. Lamar, X. He, L. E. Braverman et E. N. Pearce. 2011. "Iodine status and thyroid function of Boston-area vegetarians and vegans." *J Clin Endocrinol Metab* 96 (8): E1303-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0256>.
- Li, D., A. J. Sinclair, N. J. Mann, A. Turner et M. J. Ball. 2000. "Selected micronutrient intake and status in men with differing meat intakes, vegetarians and vegans." *Asia Pac J Clin Nutr* 9 (1): 18-23. <https://doi.org/10.1046/j.1440-6047.2000.00129.x>.
- Liao, C. M. et C. M. Lin. 2018. "Life Course Effects of Socioeconomic and Lifestyle Factors on Metabolic Syndrome and 10-Year Risk of Cardiovascular Disease: A Longitudinal Study in Taiwan Adults." *Int J Environ Res Public Health* 15 (10). <https://doi.org/10.3390/ijerph15102178>.
- Lombard, K. A. et D. M. Mock. 1989. "Biotin nutritional status of vegans, lactoovovegetarians, and nonvegetarians." *Am J Clin Nutr* 50 (3): 486-90. <https://doi.org/10.1093/ajcn/50.3.486>.
- Lombard, K. A., A. L. Olson, S. E. Nelson et C. J. Rebouche. 1989. "Carnitine status of lactoovovegetarians and strict vegetarian adults and children." *Am J Clin Nutr* 50 (2): 301-6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/50.2.301>.
- Löwik, M. R., J. Schrijver, H. van den Berg, K. F. Hulshof, M. Wedel et T. Ockhuizen. 1990. "Effect of dietary fiber on the vitamin B6 status among vegetarian and nonvegetarian elderly (Dutch nutrition surveillance system)." *J Am Coll Nutr* 9 (3): 241-9. <https://doi.org/10.1080/07315724.1990.10720375>.
- Majchrzak, D., I. Singer, M. Männer, P. Rust, D. Genser, K. H. Wagner et I. Elmadfa. 2006. "B-vitamin status and concentrations of homocysteine in Austrian omnivores, vegetarians and vegans." *Ann Nutr Metab* 50 (6): 485-91. <https://doi.org/10.1159/000095828>.

- Mann, J. I., P. N. Appleby, T. J. Key et M. Thorogood. 1997. "Dietary determinants of ischaemic heart disease in health conscious individuals." *Heart* 78 (5): 450-5. <https://doi.org/10.1136/hrt.78.5.450>.
- McConnell, T. J., P. N. Appleby et T. J. Key. 2017. "Vegetarian diet as a risk factor for symptomatic gallstone disease." *Eur J Clin Nutr* 71 (6): 731-735. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.252>.
- Mearns, G. J. et E. C. Rush. 2017. "Screening for inadequate dietary vitamin B-12 intake in South Asian women using a nutrient-specific, semi-quantitative food frequency questionnaire." *Asia Pac J Clin Nutr* 26 (6): 1119-1124. <https://doi.org/10.6133/apjcn.112016.06>.
- Mihrshahi, S., D. Ding, J. Gale, M. Allman-Farinelli, E. Banks et A. E. Bauman. 2017. "Vegetarian diet and all-cause mortality: Evidence from a large population-based Australian cohort - the 45 and Up Study." *Prev Med* 97: 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.12.044>.
- Miles, F. L., J. I. C. Lloren, E. Haddad, K. Jaceldo-Siegl, S. Knutsen, J. Sabate et G. E. Fraser. 2019. "Plasma, Urine, and Adipose Tissue Biomarkers of Dietary Intake Differ Between Vegetarian and Non-Vegetarian Diet Groups in the Adventist Health Study-2." *J Nutr* 149 (4): 667-675. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy292>.
- Millet, P., J. C. Guillard, F. Fuchs et J. Klepping. 1989. "Nutrient intake and vitamin status of healthy French vegetarians and nonvegetarians." *Am J Clin Nutr* 50 (4): 718-27. <https://doi.org/10.1093/ajcn/50.4.718>.
- Morrison, A., J. Polisena, D. Husereau, K. Moulton, M. Clark, M. Fiander, M. Mierzwinski-Urban, T. Clifford, B. Hutton et D. Rabb. 2012. "The effect of English-language restriction on systematic review-based meta-analyses: a systematic review of empirical studies." *Int J Technol Assess Health Care* 28 (2): 138-44. <https://doi.org/10.1017/S0266462312000086>.
- Nagyová, A., M. Kudláčková, E. Grancicová et T. Magálová. 1998. "LDL oxidizability and antioxidative status of plasma in vegetarians." *Ann Nutr Metab* 42 (6): 328-32. <https://doi.org/10.1159/000012752>.
- Nieman, D. C., K. M. Sherman, K. Arabatzis, B. C. Underwood, J. C. Barbosa, M. Johnson, T. D. Shultz et J. Lee. 1989. "Hematological, anthropometric, and metabolic comparisons between vegetarian and nonvegetarian elderly women." *Int J Sports Med* 10 (4): 243-51. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024910>.
- North, K. et J. Golding. 2000. "A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood." *BJU Int* 85 (1): 107-13. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00436.x>.
- Obeid, R., J. Geisel, H. Schorr, U. Hübner et W. Herrmann. 2002. "The impact of vegetarianism on some haematological parameters." *Eur J Haematol* 69 (5-6): 275-9. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0609.2002.02798.x>.
- Orlich, M. J., P. N. Singh, J. Sabate, J. Fan, L. Sveen, H. Bennett, S. F. Knutsen, W. L. Beeson, K. Jaceldo-Siegl, T. L. Butler, R. P. Herring et G. E. Fraser. 2015. "Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers." *JAMA Intern Med* 175 (5): 767-76. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.59>.
- Orlich, M. J., P. N. Singh, J. Sabaté, K. Jaceldo-Siegl, J. Fan, S. Knutsen, W. L. Beeson et G. E. Fraser. 2013. "Vegetarian dietary patterns and mortality in Adventist Health Study 2." *JAMA Intern Med* 173 (13): 1230-8. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6473>.
- Papier, K., P. N. Appleby, G. K. Fensom, A. Knuppel, A. Perez-Cornago, J. A. Schmidt, T. Y. N. Tong et T. J. Key. 2019. "Vegetarian diets and risk of hospitalisation or death with diabetes in British adults: results from the EPIC-Oxford study." *Nutr Diabetes* 9 (1): 7. <https://doi.org/10.1038/s41387-019-0074-0>.

- Penniecook-Sawyers, J. A., K. Jaceldo-Siegl, J. Fan, L. Beeson, S. Knutsen, P. Herring et G. E. Fraser. 2016. "Vegetarian dietary patterns and the risk of breast cancer in a low-risk population." *Br J Nutr* 115 (10): 1790-7. <https://doi.org/10.1017/S0007114516000751>.
- Phillips, R. L., F. R. Lemon, W. L. Beeson et J. W. Kuzma. 1978. "Coronary heart disease mortality among Seventh-Day Adventists with differing dietary habits: a preliminary report." *Am J Clin Nutr* 31 (10 Suppl): S191-s198. <https://doi.org/10.1093/ajcn/31.10.S191>.
- Pieper, D. et L. Puljak. 2021. "Language restrictions in systematic reviews should not be imposed in the search strategy but in the eligibility criteria if necessary." *J Clin Epidemiol* 132: 146-147. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.12.027>.
- Pronczuk, A., Y. Kipervarg et K. C. Hayes. 1992. "Vegetarians have higher plasma alpha-tocopherol relative to cholesterol than do nonvegetarians." *J Am Coll Nutr* 11 (1): 50-5. <https://doi.org/10.1080/07315724.1992.10718196>.
- Rada-Fernandez de Jauregui, D., C. E. L. Evans, P. Jones, D. C. Greenwood, N. Hancock et J. E. Cade. 2018. "Common dietary patterns and risk of cancers of the colon and rectum: Analysis from the United Kingdom Women's Cohort Study (UKWCS)." *Int J Cancer* 143 (4): 773-781. <https://doi.org/10.1002/ijc.31362>.
- Reddy, S. et T. A. Sanders. 1990. "Haematological studies on pre-menopausal Indian and Caucasian vegetarians compared with Caucasian omnivores." *Br J Nutr* 64 (2): 331-8. <https://doi.org/10.1079/bjn19900035>.
- Reddy, S. et T. A. Sanders. 1992. "Lipoprotein risk factors in vegetarian women of Indian descent are unrelated to dietary intake." *Atherosclerosis* 95 (2-3): 223-9. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(92\)90025-c](https://doi.org/10.1016/0021-9150(92)90025-c).
- Reed, J. A., J. J. Anderson, F. A. Tylavsky et P. N. Gallagher, Jr. 1994. "Comparative changes in radial-bone density of elderly female lacto-ovo vegetarians and omnivores." *Am J Clin Nutr* 59 (5 Suppl): 1197S-1202S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/59.5.1197S>.
- Rosell, M., P. Appleby, E. Spencer et T. Key. 2006. "Weight gain over 5 years in 21,966 meat-eating, fish-eating, vegetarian, and vegan men and women in EPIC-Oxford." *Int J Obes (Lond)* 30 (9): 1389-96. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803305>.
- Sambol, S. Z., D. Stimac, Z. C. Orlić et T. Guina. 2009. "Haematological, biochemical and bone density parameters in vegetarians and non-vegetarians." *West Indian Med J* 58 (6): 512-7.
- Sanders, T. A. et F. Roshanai. 1992. "Platelet phospholipid fatty acid composition and function in vegans compared with age- and sex-matched omnivore controls." *Eur J Clin Nutr* 46 (11): 823-31.
- Sanjoaquin, M. A., P. N. Appleby, M. Thorogood, J. I. Mann et T. J. Key. 2004. "Nutrition, lifestyle and colorectal cancer incidence: a prospective investigation of 10998 vegetarians and non-vegetarians in the United Kingdom." *Br J Cancer* 90 (1): 118-21. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601441>.
- Schüpbach, R., R. Wegmüller, C. Berguerand, M. Bui et I. Herter-Aeberli. 2017. "Micronutrient status and intake in omnivores, vegetarians and vegans in Switzerland." *Eur J Nutr* 56 (1): 283-293. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1079-7>.
- Shang, P., Z. Shu, Y. Wang, N. Li, S. Du, F. Sun, Y. Xia et S. Zhan. 2011. "Veganism does not reduce the risk of the metabolic syndrome in a Taiwanese cohort." *Asia Pac J Clin Nutr* 20 (3): 404-10.
- Śliwińska, A., J. Luty, E. Aleksandrowicz-Wrona et S. Małgorzewicz. 2018. "Iron status and dietary iron intake in vegetarians." *Adv Clin Exp Med* 27 (10): 1383-1389. <https://doi.org/10.17219/acem/70527>.
- Soret, S., A. Mejia, M. Batech, K. Jaceldo-Siegl, H. Harwatt et J. Sabaté. 2014. "Climate change mitigation and health effects of varied dietary patterns in real-life settings

- throughout North America." *Am J Clin Nutr* 100 Suppl 1: 490s-5s. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071589>.
- Sterne, J. A. C., J. Savovic, M. J. Page, R. G. Elbers, N. S. Blencowe, I. Boutron, C. J. Cates, H. Y. Cheng, M. S. Corbett, S. M. Eldridge, J. R. Emberson, M. A. Hernan, S. Hopewell, A. Hrobjartsson, D. R. Junqueira, P. Juni, J. J. Kirkham, T. Lasserson, T. Li, A. McAleenan, B. C. Reeves, S. Shepperd, I. Shrier, L. A. Stewart, K. Tilling, I. R. White, P. F. Whiting et J. P. T. Higgins. 2019. "RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials." *BMJ* 366: i4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4898>.
- Sterne, J. A., M. A. Hernan, B. C. Reeves, J. Savovic, N. D. Berkman, M. Viswanathan, D. Henry, D. G. Altman, M. T. Ansari, I. Boutron, J. R. Carpenter, A. W. Chan, R. Churchill, J. J. Deeks, A. Hrobjartsson, J. Kirkham, P. Juni, Y. K. Loke, T. D. Pigott, C. R. Ramsay, D. Regidor, H. R. Rothstein, L. Sandhu, P. L. Santaguida, H. J. Schunemann, B. Shea, I. Shrier, P. Tugwell, L. Turner, J. C. Valentine, H. Waddington, E. Waters, G. A. Wells, P. F. Whiting et J. P. Higgins. 2016. "ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions." *BMJ* 355: i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
- Stuebe, A. M., E. Oken et M. W. Gillman. 2009. "Associations of diet and physical activity during pregnancy with risk for excessive gestational weight gain." *Am J Obstet Gynecol* 201 (1): 58 e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.02.025>.
- Su, T. C., P. L. Torng, J. S. Jeng, M. F. Chen et C. S. Liau. 2011. "Arterial function of carotid and brachial arteries in postmenopausal vegetarians." *Vasc Health Risk Manag* 7: 517-23. <https://doi.org/10.2147/vhrm.S18881>.
- Szeto, Y. T., T. C. Kwok et I. F. Benzie. 2004. "Effects of a long-term vegetarian diet on biomarkers of antioxidant status and cardiovascular disease risk." *Nutrition* 20 (10): 863-6. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.06.006>.
- Tantamango-Bartley, Y., K. Jaceldo-Siegl, J. Fan et G. Fraser. 2013. "Vegetarian diets and the incidence of cancer in a low-risk population." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22 (2): 286-94. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1060>.
- Tantamango-Bartley, Y., S. F. Knutsen, R. Knutsen, B. K. Jacobsen, J. Fan, W. L. Beeson, J. Sabate, D. Hadley, K. Jaceldo-Siegl, J. Pennicook, P. Herring, T. Butler, H. Bennett et G. Fraser. 2016. "Are strict vegetarians protected against prostate cancer?" *Am J Clin Nutr* 103 (1): 153-60. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.106450>.
- Thane, C. W., C. J. Bates et A. Prentice. 2003. "Risk factors for low iron intake and poor iron status in a national sample of British young people aged 4-18 years." *Public Health Nutr* 6 (5): 485-96. <https://doi.org/10.1079/phn2002455>.
- Thane, C. W., C. M. Walmsley, C. J. Bates, A. Prentice et T. J. Cole. 2000. "Risk factors for poor iron status in British toddlers: further analysis of data from the National Diet and Nutrition Survey of children aged 1.5-4.5 years." *Public Health Nutr* 3 (4): 433-40. <https://doi.org/10.1017/s1368980000000501>.
- Thorpe, D. L., S. F. Knutsen, W. L. Beeson, S. Rajaram et G. E. Fraser. 2008. "Effects of meat consumption and vegetarian diet on risk of wrist fracture over 25 years in a cohort of peri- and postmenopausal women." *Public Health Nutr* 11 (6): 564-72. <https://doi.org/10.1017/S1368980007000808>.
- Tonstad, S., E. Nathan, K. Oda et G. Fraser. 2013. "Vegan diets and hypothyroidism." *Nutrients* 5 (11): 4642-52. <https://doi.org/10.3390/nu5114642>.
- Tonstad, S., K. Stewart, K. Oda, M. Batech, R. P. Herring et G. E. Fraser. 2013. "Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23 (4): 292-9. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.07.004>.
- Toohey, M. L., M. A. Harris, W. DeWitt, G. Foster, W. D. Schmidt et C. L. Melby. 1998. "Cardiovascular disease risk factors are lower in African-American vegans compared to lacto-ovo-vegetarians." *J Am Coll Nutr* 17 (5): 425-34. <https://doi.org/10.1080/07315724.1998.10718789>.

- Trame, S., I. Wessels, H. Haase et L. Rink. 2018. "A short 18 items food frequency questionnaire biochemically validated to estimate zinc status in humans." *J Trace Elem Med Biol* 49: 285-295. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.02.020>.
- Travis, R. C., N. E. Allen, P. N. Appleby, E. A. Spencer, A. W. Roddam et T. J. Key. 2008. "A prospective study of vegetarianism and isoflavone intake in relation to breast cancer risk in British women." *Int J Cancer* 122 (3): 705-10. <https://doi.org/10.1002/ijc.23141>.
- Turney, B. W., P. N. Appleby, J. M. Reynard, J. G. Noble, T. J. Key et N. E. Allen. 2014. "Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)." *Eur J Epidemiol* 29 (5): 363-9. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9904-5>.
- Undp. 2018. "Statistical Update 2018." *UNDP (United Nations Development Programme)*.
- Vang, A., P. N. Singh, J. W. Lee, E. H. Haddad et C. H. Brinegar. 2008. "Meats, processed meats, obesity, weight gain and occurrence of diabetes among adults: findings from Adventist Health Studies." *Ann Nutr Metab* 52 (2): 96-104. <https://doi.org/10.1159/000121365>.
- Waldmann, A., B. Dörr, J. W. Koschizke, C. Leitzmann et A. Hahn. 2006. "Dietary intake of vitamin B6 and concentration of vitamin B6 in blood samples of German vegans." *Public Health Nutr* 9 (6): 779-84. <https://doi.org/10.1079/phn2005895>.
- Waldmann, A., J. W. Koschizke, C. Leitzmann et A. Hahn. 2004. "Homocysteine and cobalamin status in German vegans." *Public Health Nutr* 7 (3): 467-72. <https://doi.org/10.1079/phn2003540>.
- Wilson, A. K. et M. J. Ball. 1999. "Nutrient intake and iron status of Australian male vegetarians." *Eur J Clin Nutr* 53 (3): 189-94. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600696>.
- Woo, J., T. Kwok, S. C. Ho, A. Sham et E. Lau. 1998. "Nutritional status of elderly Chinese vegetarians." *Age Ageing* 27 (4): 455-61. <https://doi.org/10.1093/ageing/27.4.455>.
- World Health, Organization. 2007. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination : a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization.
- World Health, Organization. 2020. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization.
- Yen, C. E., C. H. Yen, C. H. Cheng et Y. C. Huang. 2010. "Vitamin B-12 status is not associated with plasma homocysteine in parents and their preschool children: lacto-ovo, lacto, and ovo vegetarians and omnivores." *J Am Coll Nutr* 29 (1): 7-13. <https://doi.org/10.1080/07315724.2010.10719811>.
- Yen, C. E., C. H. Yen, M. C. Huang, C. H. Cheng et Y. C. Huang. 2008. "Dietary intake and nutritional status of vegetarian and omnivorous preschool children and their parents in Taiwan." *Nutr Res* 28 (7): 430-6. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.03.012>.
- Zino, S.J.M., S. K. Harman, C.M. Skeaff et J. I. Mann. 1998. "Fruit and vegetable consumption and antioxidant status of Seventh-day Adventists." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (8): 297-304.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



2019-SA-0118

Décision N° 2019-05-141

AUTOSAISINE

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

Décide :

Article 1^{er}.- L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit afin de réaliser une expertise dont les caractéristiques sont listées ci-dessous.

1.1 Thématiques et objectifs de l'expertise

Etablissement de repères alimentaires destinés aux personnes suivant un régime d'exclusion de tout ou partie des aliments d'origine animale

1.2 Contexte de l'autosaisine

Les repères du Programme National Nutrition Santé (PNNS) ont été actualisés par l'Anses en 2016 pour la population générale adulte sur la base des nouvelles références nutritionnelles et des données de consommation, de composition et de contamination des aliments.

A l'issue de ce travail, plusieurs populations spécifiques ont été identifiées, dont différents types de végétariens. Pour ces populations, une déclinaison des repères établis pour la population générale omnivore nécessite d'être réalisée, sur la base des références nutritionnelles et des différents modes de consommation propres à ces populations.

Ce travail s'inscrit dans un contexte sociétal d'une évolution des comportements alimentaires se situant au carrefour de multiples enjeux (politiques, identitaires, culturels, agroalimentaires, économiques, sanitaires, environnementaux, éthiques...) eux-mêmes traversés de valeurs diverses (bien-être animal et rapports humains-animaux, religion, santé, écologie...), conduisant à la progression de modes de consommation avec peu voire sans produits animaux. Cette évolution est relayée par des demandes exprimées par des associations végétariennes (Association des Végétariens France et Fédération Végane) portant sur l'adaptation des repères nutritionnels généraux aux différents types de végétarismes.

De plus, la littérature épidémiologique récente montre des liens entre les types de végétarisme et des effets sur la santé.

Dans le but de réduire les risques sanitaires liés à ces modes de consommation, ce travail vise à établir des repères de consommation permettant de couvrir les besoins nutritionnels de ces populations, tout en réduisant l'incidence de pathologies chroniques non transmissibles et l'exposition aux contaminants.

1.3 Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener

L'établissement de repères alimentaires implique l'utilisation d'un outil d'optimisation nécessitant dans un premier temps une phase préparatoire, prévue en 2019, visant à :

- identifier et évaluer la prévalence des différents types de végétarisme ;
- établir les éventuels liens épidémiologiques entre consommations alimentaires spécifiques aux différents types de végétariens et santé, à l'aide d'une revue systématique de la littérature ;
- acquérir des données de consommation de différents types de végétariens en France ;
- acquérir des données de composition nutritionnelle des aliments consommés par les différents types de végétariens ;
- recueillir des données de contamination des aliments consommés par les différents types de végétariens.

Ces données seront utilisées par le groupe de travail dans un second temps (de fin 2019 à 2021) pour :

- paramétrer l'outil pour différents types de végétarisme qui seront définis durant la phase préparatoire ;
- établir les repères alimentaires à destination des types de végétariens identifiés.

1.4 Durée prévisionnelle de l'expertise

La date prévisionnelle de fin d'instruction et signature de l'avis associé est fixée à juin 2021 sous réserve du flux de saisines prioritaires à traiter qui pourraient être transmises à l'Anses d'ici là.

Calendrier prévisionnel : restitution des travaux mi-2021

Article 2.- Un avis sera émis et publié par l'Agence à l'issue des travaux.

Fait à Maisons-Alfort, le

2-8 JUIN 2019



Dr Roger Genet
Directeur général



anses

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr