

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Étude des liens entre facteurs de croissance, consommation de lait et de produits laitiers et cancers

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Avril 2012

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Étude des liens entre facteurs de croissance, consommation de lait et de produits laitiers et cancers

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Avril 2012

Édition scientifique

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à l'évaluation des risques de cancers liés aux facteurs de croissance du lait et des produits laitiers

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments¹ (Afssa) a été saisie le 18 septembre 2009 par l'association de consommateurs « *Familles de France* » d'une demande d'évaluation des risques liés à la « présence de facteurs de croissance cancérigènes dans les produits laitiers ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'association justifie sa demande par le fait qu'un nombre croissant de sites internet et d'ouvrages soutiennent la thèse selon laquelle des facteurs de croissance contenus dans le lait et les produits laitiers consommés pourraient accroître le risque de cancers. A l'appui de ses interrogations, l'association souligne que de nouveaux traitements contre le cancer utilisent des « anti-facteurs de croissance ». L'association a ainsi saisi l'agence afin de connaître les concentrations des principaux facteurs de croissance dans le lait et les produits laitiers actuellement proposés à la consommation et les dangers potentiels liés de ce fait à la consommation des produits laitiers.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail (GT) « Facteurs de croissance, cancer, lait et produits laitiers ». Les travaux ont été régulièrement présentés au CES, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, entre novembre 2010 et décembre 2011. Ils ont été adoptés par un comité de validation désigné au sein du CES entre janvier et mars 2012. La procédure de validation détaillée est présentée dans le rapport du groupe de travail.

¹ L'Afssa et l'Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) ont depuis fusionné pour former l'Anses, l'agence nationale de sécurité sanitaire.

La question posée concerne l'évaluation du risque cancérigène lié à la présence des facteurs de croissance dans le lait et les produits laitiers. Toutefois, il n'existe pas de travaux publiés ayant étudié les effets directs des facteurs de croissance contenus dans le lait et les produits laitiers sur le risque de cancer chez l'Homme : il existe d'une part une littérature sur les associations entre concentration sanguine de facteurs de croissance et incidence des cancers et d'autre part des études relatives aux effets de l'alimentation sur la concentration sanguine des facteurs de croissance.

Le premier travail du GT a donc consisté à identifier les questions soulevées par la saisine et à définir les axes de travail pour y répondre, à savoir :

- Que sont les facteurs de croissance ? Quels sont leurs rôles physiologiques ?
- Quelles sont la nature et les concentrations des facteurs de croissance présents dans le lait et les produits laitiers ? Quel est l'impact des pratiques d'élevage et des transformations technologiques du lait sur les teneurs en facteurs de croissance ? Quelles sont les données disponibles sur la présence de facteurs de croissance dans des produits d'autres groupes alimentaires ?
- Quelles sont les modalités de digestion et d'absorption des facteurs de croissance présents dans les aliments d'origine animale (tels que le lait, la viande, etc.) ? Quel est leur devenir métabolique ?
- Quels sont les facteurs alimentaires² influençant les concentrations sanguines de ces facteurs de croissance ?
- Existe-t-il une relation entre les concentrations sanguines de ces facteurs de croissance et l'incidence des cancers chez l'Homme ?
- L'utilisation actuelle d'anti-facteurs de croissance en thérapeutique dans les traitements anti-cancéreux implique-t-elle que les facteurs de croissance apportés par notre alimentation pourraient avoir un rôle dans la cancérogenèse ?

L'expertise réalisée s'est appuyée sur :

- la réalisation d'une revue de la littérature scientifique ;
- l'utilisation de revues de synthèse et de travaux de consensus internationaux ;
- les informations obtenues lors d'auditions d'experts.

Concernant la revue de la littérature, la méthode d'expertise s'est approchée des exigences d'une revue systématique en tenant compte des spécificités liées à chaque question.

Considérant qu'aucune étude isolée ne suffit à établir la causalité d'une relation entre un facteur donné et le risque de maladie, qui doit s'apprécier sur la base d'un faisceau d'arguments, la méthode de travail a consisté à considérer *a priori* tous les types d'études disponibles - études expérimentales (chez l'animal et l'Homme), études épidémiologiques d'observation et d'intervention chez l'Homme - à tenir compte de leurs points forts et de leurs limites et à confronter leurs résultats.

L'analyse réalisée dans le cadre de cette expertise repose largement sur des données de dosages de facteurs de croissance, dont les résultats peuvent dépendre de la méthode utilisée (notamment de la précision de la méthode et de la variabilité inter-méthode). Il a ainsi été tenu compte de cette limite pour formuler les conclusions de cette expertise.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL (GT)

3.1. Que sont les facteurs de croissance ?

Les facteurs de croissance sont des molécules polypeptidiques produites chez l'Homme ainsi que chez de nombreuses espèces animales. Ils exercent de multiples effets physiologiques, notamment sur la croissance, la différenciation et le métabolisme cellulaires.

On distingue plusieurs familles de facteurs de croissance, selon l'action physiologique ou cellulaire qui a permis initialement leur caractérisation.

² c'est-à-dire les consommations d'aliments, les apports en nutriments, les régimes alimentaires, etc.

Aucun facteur de croissance n'a été exclu *a priori* de l'analyse des données réalisée dans l'expertise. Cependant, la plupart des données disponibles concerne les IGF (Insulin-like growth factors ou facteurs de croissance insulino-mimétiques), les EGF (Epidermal growth factors ou facteurs de croissance de l'épiderme) et les TGF- β (Transforming growth factors β ou facteurs de croissance transformants β), l'IGF-1 constituant de loin le facteur de croissance le plus étudié.

Les facteurs de croissance se différencient des hormones par le caractère ubiquitaire de leur production et de leur action. En outre, leur action est locale, soit par voie paracrine (c'est-à-dire par une action sur les cellules voisines), soit par voie autocrine (c'est-à-dire par une action sur les cellules productrices). Les IGFs se distinguent des autres facteurs de croissance par le fait que leur action est également endocrine. L'IGF-1 est fortement impliqué dans la croissance staturo-pondérale. Il s'inscrit dans l'axe somatotrope et constitue l'un des principaux médiateurs des effets de l'hormone de croissance. La synthèse d'IGF-1 est essentiellement hépatique, sous l'effet notamment de l'hormone de croissance. Au niveau cellulaire, les effets d'IGF-1 sur la croissance se traduisent par une action favorisant la différenciation et la prolifération cellulaires et inhibant l'apoptose. Son activité biologique s'inscrit dans le système IGF, faisant intervenir notamment des protéines de transport des IGF (les IGF-BPs) et des récepteurs, qui modulent l'activité d'IGF-1. La concentration sanguine d'IGF-1 augmente au cours de l'enfance jusqu'à atteindre un pic à la puberté. On observe ensuite une lente diminution des concentrations d'IGF-1 au cours de la vie adulte, jusqu'à des valeurs proches de celles de l'enfance chez des sujets âgés.

Il existe donc une variabilité physiologique élevée des concentrations sanguines de ce facteur de croissance. En outre, au sein d'une population de même âge et de même sexe, par exemple, la variabilité inter-individuelle est élevée, et les gammes de concentrations sanguines d'IGF-1 sont donc très étendues. Le dosage sanguin d'IGF-1 est réalisé en pratique clinique, notamment en cas de suspicion de troubles de la croissance.

Certaines études expérimentales suggèrent que des facteurs de croissance pourraient être impliqués dans d'autres maladies que celles relevant de dysfonctionnements staturo-pondéraux. Ainsi, des études expérimentales ont montré que l'IGF-1 exerçait des effets mitogéniques et anti-apoptotiques sur des cellules cancéreuses en culture.

Par ailleurs, dans de nombreux types de tumeurs malignes, on observe de multiples anomalies des systèmes de facteurs de croissance, comme la surexpression des facteurs de croissance, ou la surexpression ou la modification des récepteurs. Ces dérégulations majeures constituent la cible thérapeutique de traitements anticancéreux utilisant notamment des antagonistes des récepteurs aux facteurs de croissance des cellules tumorales. L'utilisation de ces substances antagonistes pose donc plutôt la question du rôle des dérégulations des systèmes de facteurs de croissance, engendrées par la tumeur elle-même, dans l'évolution de la pathologie. Il s'agit ainsi d'une question distincte de celle traitée spécifiquement dans le cadre de cette expertise, c'est-à-dire l'étude du lien entre la concentration sanguine des facteurs de croissance mesurée à un instant donné et l'apparition ultérieure du cancer.

3.2. Quels sont les liens entre les concentrations sanguines des facteurs de croissance et l'incidence des cancers ?

3.2.1. Analyse de la littérature

Compte tenu du rôle des facteurs de croissance dans les mécanismes de prolifération cellulaire, leur implication dans la cancérogénèse a été soulevée. Les relations entre concentrations sanguines de facteurs de croissance et incidence des cancers chez l'Homme ont ainsi fait l'objet de nombreuses études. Il existe notamment une littérature abondante concernant le système IGF et plus particulièrement IGF-1.

L'expertise s'est appuyée sur des données épidémiologiques d'observation chez l'Homme. Parmi ces études, les études d'observation transversales s'appuyant sur des concentrations sanguines mesurées au moment du diagnostic ne permettent pas de distinguer les modifications biologiques secondaires à l'apparition du cancer des modifications biologiques antérieures, susceptibles de jouer un rôle dans la cancérogénèse. Les études d'observation prospectives, dans lesquelles les concentrations sanguines de facteurs de croissance sont mesurées avant le diagnostic de cancer, ont donc été privilégiées par le groupe de travail pour formuler ses conclusions. Pour les cancers

les plus fréquents, en raison d'une littérature abondante, l'analyse a essentiellement porté sur les méta-analyses publiées et les études publiées après ces dernières.

Pour ce chapitre, le GT a écarté les études expérimentales chez l'animal car elles ne permettent pas de répondre à la problématique spécifique de ce chapitre. En effet, la majorité d'entre elles est réalisée à partir de modèles animaux développant des tumeurs spontanées ou induites (par modification génétique, irradiation, virus, etc.), ce qui ne permet pas d'attribuer spécifiquement la survenue de tumeurs à des modifications de concentrations sanguines de facteurs de croissance.

L'analyse détaillée des données à l'appui des conclusions du GT est présentée dans le rapport. Les études disponibles ont porté sur des populations d'hommes et de femmes adultes, majoritairement âgées de plus de 50 ans, et provenant de divers pays (Etats-Unis, pays d'Europe et d'Asie). La plupart des études a déterminé un risque relatif³ d'incidence de cancer en fonction de la concentration sanguine de facteurs de croissance. Seules les données relatives à IGF-1 ont été jugées suffisantes par le GT pour se prononcer, car elles correspondaient à un nombre d'études et/ou un nombre de sujets suffisants, sur les quatre sites de cancers les plus fréquents :

- Au niveau du poumon :

Le GT estime que les méta-analyses d'études prospectives sont cohérentes et ne mettent pas en évidence d'association entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque ultérieur de cancer du poumon.

- Au niveau de la prostate :

Le GT estime qu'il existe une association entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer de la prostate, mais il n'y a pas d'arguments qui indiquent une relation dose-effet. D'après 2 méta-analyses récentes, ayant inclus uniquement des études prospectives, le risque de cancer de la prostate serait augmenté de 30 à 40 % chez les hommes présentant une concentration sanguine d'IGF-1 située parmi les 20 à 25 % les plus élevées de la distribution d'IGF-1, par comparaison aux hommes dont la concentration sanguine est située dans les 20 à 25 % les plus bas.

- Au niveau du sein :

S'appuyant essentiellement sur l'étude la plus récente, qui a considéré des études prospectives uniquement et qui a rassemblé le plus grand nombre de sujets, le GT retient une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer du sein, pour les tumeurs présentant des récepteurs aux œstrogènes (« tumeurs ER+ »), et indépendamment du statut ménopausique. D'après cette étude, une femme dont la concentration sanguine d'IGF-1 se situe dans les 20 % les plus élevés de la distribution aurait un risque augmenté de 38 % de développer un cancer du sein ER + par rapport aux femmes dont la concentration sanguine d'IGF-1 se situe dans les 20 % les plus bas.

- Au niveau du côlon-rectum :

Sur la base des données disponibles, le GT retient une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer colorectal, sans éléments pour conclure si l'association est spécifique ou non du côlon ou du rectum. La comparaison des catégories extrêmes (entre les faibles et les fortes concentrations d'IGF-1) permet d'estimer une augmentation du risque allant de 28 à 58 %.

Pour ces quatre cancers, les études disponibles estiment un risque relatif entre les extrémités de distribution et ne permettent donc pas de proposer un seuil de concentration sanguine d'IGF-1 au-delà duquel il existerait une augmentation de l'incidence des cancers.

- Pour les autres cancers étudiés (à savoir, endomètre, foie, pancréas, ovaires, cerveau, thyroïde, estomac, lymphome, leucémie), du fait du faible nombre d'études et/ou du faible nombre de sujets, le GT estime que les données sont insuffisantes pour conclure quant à l'association avec la concentration sanguine d'IGF-1, c'est-à-dire qu'elles ne permettent pas de mettre en évidence une association, ni de l'exclure.

³ Risque relatif (RR) ou odds ratio (OR)

3.2.2. Conclusions concernant les associations entre la concentration sanguine des facteurs de croissance et l'incidence des cancers

Des associations positives ont été observées entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer de la prostate, de cancer du sein (tumeurs ER +) et de cancer colorectal. Il convient d'apprécier ces associations au regard des éléments suivants.

- Les concentrations d'IGF-1 des percentiles supérieurs des populations étudiées, bien qu'associées à une augmentation du risque de cancer, se situent dans la gamme des valeurs observées chez des sujets sains, ce qui en rend difficile l'interprétation d'un point de vue physiopathologique. En outre, les conséquences physiopathologiques de concentrations sanguines élevées d'IGF-1 devraient être interprétées en prenant en compte l'ensemble de leurs effets sur la santé, notamment leurs effets bénéfiques ou délétères potentiels sur le risque d'autres maladies que le cancer (comme l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires). Elle devrait aussi prendre en compte les autres composants du système IGF (c'est-à-dire les IGF-BPs et les récepteurs), qui participent largement à la modulation de l'activité d'IGF-1.
- Par ailleurs, l'IGF-1 favorise la prolifération cellulaire, quel que soit le type de cellule. Il existe donc une plausibilité biologique sous-jacente aux associations observées entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de certains cancers. Ce facteur ne peut toutefois pas être incriminé de façon isolée dans la survenue d'un cancer, dont l'origine est multifactorielle, avec des déterminants génétiques, physiologiques (comme le sexe, l'âge, le statut hormonal), comportementaux (comme le tabagisme, l'alimentation) ou encore des facteurs liés à l'environnement.

Néanmoins, les associations observées dans les études épidémiologiques analysées entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de certains cancers amènent à s'interroger sur les facteurs susceptibles de moduler cette concentration.

3.3. Quels sont les déterminants alimentaires de la concentration sanguine d'IGF-1 ?

Compte tenu des questions soulevées par la lettre de saisine, cette expertise a porté exclusivement sur les déterminants alimentaires de la concentration sanguine d'IGF-1, bien que d'autres facteurs puissent agir par ailleurs.

La recherche bibliographique réalisée a porté sur tous les facteurs de croissance. Dans l'analyse présentée dans la partie précédente sur les liens entre concentration sanguine de facteurs de croissance et incidence des cancers (3.2), seules les données relatives à IGF-1 ont été suffisantes pour formuler des conclusions. Les conclusions présentées dans cette partie (3.3) concernent donc IGF-1. Les données plus ponctuelles concernant les autres facteurs de croissance qu'IGF-1 sont présentées dans le rapport.

Parmi les déterminants alimentaires potentiels de la concentration sanguine d'IGF-1, les questions de la lettre de saisine concernent particulièrement le lait et les produits laitiers. Une attention particulière a ainsi été portée à ces produits dans le cadre de cette saisine. En outre, il s'agit des aliments pour lesquels les données disponibles sont les plus nombreuses.

Concernant les déterminants alimentaires, on peut formuler deux hypothèses ; la modulation de la concentration sanguine d'IGF-1 peut en effet être due :

- à des apports exogènes d'IGF-1 par les aliments ;
- à une modification de la synthèse endogène par l'alimentation.

3.3.1. Des apports exogènes par les aliments ?

Les facteurs de croissance sont présents dans tous les tissus animaux. Les homologies de séquences de ces protéines entre les formes synthétisées par l'Homme et celles de certaines espèces animales sont élevées. On observe par exemple des pourcentages d'homologie supérieurs à 90 % entre l'IGF-1 humain et l'IGF-1 de différentes espèces (comme la vache, le

cochon, la chèvre, le lapin et le saumon). Ce pourcentage d'homologie avec l'IGF-1 humain atteint 100 % pour certaines espèces (la vache, le cochon et le cheval). Sur la base de ces observations, on peut émettre l'hypothèse qu'un apport exogène d'IGF-1 par la consommation de produits alimentaires d'origine animale puisse s'ajouter aux quantités circulantes. Pour étudier cette hypothèse, deux questions doivent être considérées :

- Quelles sont les teneurs en IGF-1 dans les aliments d'origine animale ?
- Quel est le devenir métabolique de l'IGF-1 susceptible d'être ingéré ?

a. Présence d'IGF-1 dans les aliments d'origine animale

Les données disponibles dans la littérature sur les teneurs en facteurs de croissance dans les aliments d'origine animale concernent essentiellement les produits laitiers. Les données relatives aux teneurs dans les autres produits d'origine animale (comme la viande, le poisson, et l'œuf) ainsi que les effets de la transformation de ces produits (comme la cuisson, la conservation, etc.) sur ces teneurs sont très parcellaires. Au sein des produits laitiers, les données disponibles portent principalement sur le lait cru et le colostrum bovins. Pour les laits des autres espèces consommés par l'Homme (c'est-à-dire essentiellement le lait de chèvre et de brebis) et leurs produits dérivés, les teneurs en facteurs de croissance sont encore moins documentées. Les conclusions ci-dessous concernent donc essentiellement le lait bovin et ses dérivés.

Dans les premiers jours après la parturition, les teneurs en facteurs de croissance du colostrum puis du lait bovin sont élevées. Les teneurs en facteurs de croissance dans le lait diminuent rapidement après la parturition. Le lait provenant d'une traite opérée moins de 7 jours après la parturition et d'une manière générale, le lait contenant du colostrum, ne peut être collecté en vue d'une utilisation en tant que « lait » pour la filière laitière⁴. Par ailleurs, on observe une grande variabilité des teneurs du lait en facteurs de croissance en fonction des conditions d'élevage. Les pratiques de collecte, en particulier le mélange des laits, entraînent un lissage de ces teneurs.

Au cours de la fabrication des produits dérivés du lait, le lait cru subit de nombreuses transformations technologiques dont les effets cumulatifs conduisent à une réduction des teneurs en facteurs de croissance. Par exemple, l'IGF-1 n'est plus détecté dans le lait après un traitement de type UHT⁵. Toutefois, il existe peu de mesures directes des teneurs en facteurs de croissance des produits dérivés du lait. On dispose essentiellement d'estimations indirectes. Par exemple, on observe une réduction d'environ 80 % de la teneur en IGF-1 au cours de la fermentation lactique — procédé technologique permettant la fabrication de laits fermentés, dont les yaourts — ce qui suggère une faible teneur en IGF-1 dans les laits fermentés et les fromages.

Par ailleurs, la consommation de lait cru est marginale en France. En effet, 98 % du lait de vache produit est transformé en divers produits laitiers. Le lait de consommation UHT représente 97 % des ventes du lait de consommation en France.

Au total, malgré une caractérisation de la composition en facteurs de croissance incomplète qualitativement et quantitativement, les données disponibles sont en faveur d'une faible exposition aux facteurs de croissance d'origine laitière.

b. Devenir métabolique d'IGF-1

Concernant le devenir métabolique de l'IGF-1 ingéré, la majorité des données provient d'études réalisées chez l'animal, majoritairement en dehors d'un contexte alimentaire (incluant par exemple des instillations intraluminales directes de facteurs de croissance et/ou des doses supra-physiologiques). En outre, ces études ont porté sur des étapes isolées des processus de digestion et d'absorption, sans approche intégrative du devenir métabolique des facteurs de croissance ingérés. Ces études doivent donc être interprétées avec prudence. Chez l'animal nouveau-né, en raison de l'immaturation de ses fonctions digestives, les facteurs de croissance traversent en partie la muqueuse intestinale. Chez l'animal adulte, malgré l'action des protéases digestives, une partie de ces composés reste inchangée et exerce un effet local sur la muqueuse intestinale. Compte tenu

⁴ Le colostrum bovin peut faire l'objet de collectes spécifiques en vue de son utilisation pour certains marchés de niche (aliments pour sportifs, etc.).

⁵ lait stérilisé par traitement à Ultra Haute Température

de la maturité de la barrière intestinale et de l'existence de différentes phases de dégradation le long du tractus digestif, il est probable que le passage à travers la barrière intestinale chez l'animal adulte soit limité par rapport à celui chez l'animal nouveau-né.

Il n'existe pas chez l'Homme d'études portant sur les processus de digestion et d'absorption des facteurs de croissance dans un contexte alimentaire. Les rares études disponibles analysent l'effet de doses d'IGF-1 susceptibles d'être apportées par l'ingestion d'environ 1 litre de lait cru, sur la concentration sanguine d'IGF-1 totale. Elles ne mettent pas en évidence d'augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 attribuable à un apport exogène d'IGF-1.

c. Conclusion sur les apports exogènes par l'alimentation

Concernant spécifiquement le lait et les produits laitiers, sur la base de l'ensemble des données disponibles qui concernent la consommation, d'une part, et le devenir métabolique, d'autre part, le GT estime que si de l'IGF-1 d'origine laitière rejoint la circulation sanguine, cette quantité est faible par rapport aux quantités circulantes d'IGF-1 résultant de la production endogène.

Toutefois, on ne peut pas proposer une valeur quantifiant l'IGF-1 d'origine laitière susceptible de s'ajouter à la production endogène d'IGF-1. En effet, les études disponibles portent isolément sur les étapes des processus de digestion et de dégradation et ne rendent pas compte des dynamiques de dégradation intraluminaire, d'absorption et de métabolisation.

Par ailleurs, la question de l'exposition aux facteurs de croissance n'est pas spécifique du lait et des produits laitiers. Bien que les données sur les aliments autres que le lait et produits laitiers soient parcellaires, les éléments exposés ci-dessus pour le lait et les produits laitiers peuvent être étendus aux denrées d'origine animale. Ainsi, la faible consommation d'aliments crus d'origine animale, les effets de la préparation des aliments ainsi que la dégradation digestive d'IGF-1 et son absorption limitée, conduisent à estimer que l'IGF-1 exogène, issu de l'ensemble des aliments d'origine animale, contribue faiblement au pool circulant.

Au final, il semble nécessaire de s'interroger plutôt sur les facteurs alimentaires susceptibles de moduler la synthèse endogène d'IGF-1.

3.3.2. Une modulation de la synthèse endogène chez l'Homme par l'alimentation ?

Du fait des questions spécifiques de la lettre de saisine, une attention particulière a été portée au lait et aux produits laitiers dans un premier temps. Un élargissement à d'autres facteurs alimentaires a ensuite été réalisé.

a. Lait et produits laitiers

Une majorité d'études d'observation chez l'Homme met en évidence une association positive entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1.

En outre, la majorité des études d'intervention ainsi que la seule méta-analyse disponible décrivent également une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 dans les groupes recevant un supplément de lait. Toutefois, la majorité de ces études présente des limites méthodologiques entachant leur validité. En outre, la plupart des études disponibles portent sur des enfants et il est difficile d'en extrapoler les résultats aux adultes qui constituent la population principalement concernée par le risque de cancer.

S'appuyant sur cet ensemble de données (regroupant les études d'association et d'intervention), le GT estime qu'on ne peut pas conclure formellement à un lien de causalité entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1. Les arguments en faveur d'un tel lien reposent aujourd'hui principalement sur des études d'association. Des études d'intervention complémentaires chez l'adulte seraient nécessaires pour établir un lien causal et le cas échéant, préciser quantitativement cet effet.

Lorsque les produits laitiers sont considérés dans leur ensemble, l'association entre leur niveau de consommation et la concentration sanguine d'IGF-1 dans les études d'observation est plus inconstante que quand le lait est étudié seul, ce qui ne permet pas de conclure. Les études d'intervention, peu nombreuses, présentent les mêmes limites que celles décrites à propos du lait et ne permettent pas non plus de conclure. Ce groupe alimentaire est toutefois très hétérogène, notamment en termes de composition, mais aussi en termes d'aliments considérés dans ce groupe selon les études, le lait pouvant être inclus ou non.

b. Autres facteurs alimentaires

Aucune méta-analyse étudiant les relations entre d'autres facteurs alimentaires et la concentration sanguine d'IGF-1 chez l'Homme n'a été mise en évidence par la recherche bibliographique. L'apport énergétique et l'apport protéique sont les facteurs alimentaires les plus étudiés. En dehors de ces 2 facteurs, les autres facteurs ont essentiellement fait l'objet d'études d'association, parfois d'études d'intervention isolées, ce qui ne permet pas de conclure sur les relations de cause à effet entre leur niveau de consommation et la concentration sanguine d'IGF-1. C'est le cas notamment du calcium pour lequel la plupart des études d'observation met en évidence une association positive entre le niveau d'apport en calcium et la concentration sanguine d'IGF-1.

Concernant l'apport protéique et l'apport énergétique :

- L'ensemble des données disponibles (études d'observation et études d'intervention) suggère que l'augmentation de l'apport protéique pourrait être à l'origine d'une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1. Cependant, cet effet n'est pas toujours observé en situation particulière de déficit énergétique ou d'activité physique intense.

- Concernant l'apport énergétique total, la majorité des études d'observation ne met pas en évidence d'association avec la concentration sanguine d'IGF-1.

En revanche, les études d'intervention, quoique présentant des protocoles et des conditions d'expérimentation très variables, indiquent que, chez des sujets normo-pondéraux, l'augmentation de l'apport énergétique pourrait être à l'origine d'une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1. Chez les sujets obèses ou en surpoids, la restriction calorique entraîne des réponses hétérogènes (c'est-à-dire une augmentation, une diminution, ou une absence de modification de la concentration sanguine d'IGF-1).

3.3.3. Conclusion relative aux déterminants alimentaires de la concentration sanguine d'IGF-1

En conclusion, la question des déterminants alimentaires de la concentration sanguine d'IGF-1 se pose peu en termes d'exposition alimentaire aux facteurs de croissance d'origine exogène (laitière ou autre), mais plutôt en termes de modulation de la synthèse endogène d'IGF-1 par certains facteurs alimentaires. Des apports protéique et énergétique élevés pourraient être à l'origine d'une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1.

En outre, la modulation de la synthèse endogène ne dépend pas seulement de l'alimentation mais aussi d'autres facteurs comme le sexe, l'âge, le patrimoine génétique, l'indice de masse corporelle et le niveau d'activité physique.

3.4. Recommandations de recherche

Compte tenu des incertitudes soulevées dans le cadre de cette expertise, plusieurs recommandations de recherche ont été proposées par le groupe de travail (voir le rapport pour le détail des recommandations). Elles concernent notamment :

- le développement et la standardisation des méthodes de dosages des facteurs de croissance, qu'il s'agisse de dosages sanguins ou de dosages dans des matrices alimentaires.
- l'étude de l'effet de différents procédés de transformation (industriels et domestiques) sur les teneurs en facteurs de croissance dans les aliments ;
- la conduite d'études supplémentaires afin d'approfondir :
 - le devenir métabolique des facteurs de croissance ingérés, chez l'Homme, dans un contexte alimentaire ;
 - les effets de certains aliments (dont le lait et les produits laitiers), d'autres facteurs alimentaires (comme l'apport protéique, l'apport énergétique) et de facteurs autres qu'alimentaires (comme le polymorphisme génétique, l'activité physique, etc.) sur la concentration sanguine d'IGF-1 ;
- la réalisation de méta-analyses sur les relations entre facteurs alimentaires et concentration sanguine d'IGF-1, d'une part, et sur les relations entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer, d'autre part ;
- le développement d'études selon ces mêmes axes de recherche pour l'ensemble du système IGF, ainsi que pour d'autres facteurs de croissance.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions et les recommandations de recherche du groupe de travail.

L'Anses rappelle que ce travail a porté uniquement sur la contribution des facteurs de croissance du lait et des produits laitiers au risque de cancers et n'a pas évalué l'implication d'autres constituants de ces produits.

Aucun facteur de croissance n'a été exclu *a priori* de l'analyse des données réalisée dans l'expertise. Cependant, l'IGF-1 (Insulin-like growth factor 1), constitue de loin le facteur de croissance le plus étudié et il s'agit du seul facteur de croissance pour lequel des conclusions ont pu être formulées.

Des associations positives entre la concentration sanguine d'IGF-1 et l'incidence des cancers fréquents chez l'Homme que sont les cancers de la prostate, du sein (tumeurs ER +) et du côlon-rectum ont été décrites.

Les données disponibles ne permettent pas d'exclure que de l'IGF-1 d'origine laitière rejoigne la circulation sanguine ; elles suggèrent néanmoins que cette contribution exogène, si elle existe, est faible par rapport aux quantités circulantes d'IGF-1 résultant de la production endogène. En conséquence, il n'est pas établi qu'un apport exogène d'IGF-1 d'origine laitière ait une incidence notable sur la concentration sanguine d'IGF-1.

Ainsi, au vu de l'ensemble des données disponibles à ce jour, l'Agence considère que la contribution de l'IGF-1 d'origine laitière au risque de cancers, si elle existe, serait faible.

En revanche, l'Anses note que de nombreux facteurs alimentaires, tels l'apport protéique et l'apport énergétique, peuvent participer à la modulation de la synthèse endogène d'IGF-1. La question de la relation entre la consommation de lait et de produits laitiers, et la concentration sanguine d'IGF-1 pourrait se poser alors, du fait de leur contribution aux apports protéiques et énergétiques, sans toutefois être spécifique de ce groupe alimentaire.

Ces éléments d'analyse seront intégrés, au même titre que l'ensemble des nouvelles données scientifiques pertinentes, dans le cadre de la révision des recommandations des consommations alimentaires inscrite à l'action 11.1 du PNNS 2011-2015, conduite dans le cadre des travaux d'expertise de l'Agence.

L'Agence souligne enfin les besoins de recherche substantiels sur le sujet des facteurs de croissance mis en évidence au cours de cette expertise.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLÉS

Facteurs de croissance, Insulin-like growth factor, facteur de croissance insulino-mimétique, IGF, IGF-1, lait, produits laitiers, cancers

**Etude des liens entre facteurs de croissance,
consommation de lait et de produits laitiers et cancers**

Saisine 2009-SA-0261 « Facteurs de croissance »

RAPPORT
d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine »

Groupe de travail « Facteurs de croissance, cancers, lait et produits laitiers »

Mars 2012

Mots clés

Facteurs de croissance, Insulin-like growth factor, IGF-1, lait, produits laitiers, cancers.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, 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 Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – Directrice de recherche CESP INSERM U1018 - Épidémiologie des cancers, nutrition, hormones et cancers.

Membres

M. Olivier BRUYERE – Professeur adjoint à l'Université de Liège - Épidémiologie.

Mme Sybil CHARRIERE - Praticien attaché et chargée de recherche au CHU de Lyon- Endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques et nutrition.

M. Pascal CRENN – Praticien à l'hôpital de Garches (AP-HP) - Gastroentérologie, cancer.

Mme Joëlle LEONIL – Directrice de l'UMR Science et technologie du lait et de l'œuf (STLO) INRA - Agrocampus Ouest - Bioactivité des composants du lait.

M. Jean-Louis MAUBOIS - Retraité et chargé de mission auprès de la présidence de l'INRA - Technologie du lait.

M. Francis RAUL – Directeur de recherche INSERM/IRCAD - Prévention nutritionnelle des cancers.

M. Patrick SAUVANT – Maître de conférences à Bordeaux Science Agro (ex ENITAB) - Alimentation animale.

M. Alain SERVIN – Retraité, ex-directeur de recherche Inserm - Nutrition, appui méthodologique.

Mme Marie-Paule VASSON – Professeur universitaire et praticien hospitalier (PU-PH) à l'Université d'Auvergne - Nutrition, biochimie, métabolisme et cancer.

RELECTEURS

M. Ambroise MARTIN – PU-PH au CHU de Lyon – Nutrition humaine et méthodologie d'expertise.

Mme Mathilde TOUVIER – Chargée de recherche à l'Inserm – épidémiologie des cancers.

M. Dominique TURCK – PU-PH au CHU de Lille, Jeanne de Flandre – Nutrition humaine et gastroentérologie.

COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et validés par le CES « Nutrition humaine ». Les modalités de validation du rapport sont présentées en annexe 2.

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

Mme Isabelle BORDES - coordinatrice scientifique à l'Unité d'Évaluation des Risques Nutritionnels - Anses.

Mme Jennifer GIODA – ex-coordinatrice scientifique à l'Unité d'Évaluation des Risques Nutritionnels - Anses.

Mme Esther KALONJI, adjointe à la chef de l'Unité d'Évaluation des Risques Nutritionnels - Anses.

Mme Irène MARGARITIS, chef de l'Unité d'Évaluation des Risques Nutritionnels - Anses.

Mme Sandrine WETZLER - coordinatrice scientifique à l'Unité d'Évaluation des Risques Nutritionnels - Anses.

Secrétariat administratif

Mme Odile BENDER – Anses.

Mme Muriel COIPEL – Anses.

AUTEUR DE LA SAISINE

M. Henri JOYEUX – Président de l'association de consommateurs *Familles de France*.

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

INRA

M. Didier BOICHARD – Directeur de recherche UMR 1313 Génétique animale et biologie intégrative - INRA-AgroParisTech.

M. Philippe SCHMIDELY — Enseignant-chercheur à l'UMR Modélisation systémique appliquée aux ruminants – INRA – Agroparistech.

M. Pierre SCHUCK – Chargé de mission à l'UMR Science et technologie du lait et de l'œuf (STLO) - INRA - Agrocampus Ouest.

AP-HP

M. Philippe BOUDOU – Praticien hospitalier à l'hôpital Saint-Louis – Unité fonctionnelle de biochimie hormonale.

Centre national interprofessionnel de l'économie laitière (CNIEL)

Mme Corinne MARMONIER - Chef de service Recherche Nutrition-Santé.

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	8
Liste des tableaux	9
Liste des figures	9
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	10
1.1 Contexte et objet de la saisine	10
1.2 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	11
1.2.1 Identification des différents axes de réflexion.....	11
1.2.2 Présentation de la stratégie de recherche de données	12
1.2.3 Études et approche bibliographique retenues	12
1.2.3.1 Études épidémiologiques	12
1.2.3.2 Méta-analyses.....	14
1.2.3.3 Études sur modèles animaux	14
1.2.3.4 Critères de causalité.....	14
2 Principaux facteurs de croissance dans l'organisme : production, modes d'action, concentrations circulantes	16
2.1 Définition des facteurs de croissance	16
2.2 Mécanismes d'action et voies de synthèse	16
2.2.1 Insulin-like Growth Factors (IGFs)	18
2.2.1.1 Caractéristiques	18
2.2.1.2 Effets biologiques.....	19
2.2.1.3 Implication en physiopathologie	19
2.2.2 Epidermal Growth Factor (EGF).....	20
2.2.2.1 Effets biologiques	20
2.2.2.2 Implication en physiopathologie	20
2.2.3 Transforming Growth Factor Bêta (TGF- β)	20
2.2.3.1 Effets biologiques	20
2.2.3.2 Implication en physiopathologie	20
2.3 Quantification des facteurs de croissance circulants et facteurs de variabilité	21
2.3.1 Quantification des facteurs de croissance circulants.....	21
2.3.2 Facteurs de variabilité.....	22
2.3.2.1 Variabilité physiologique.....	22
2.3.2.2 Variabilité lors de pathologies en dehors des cancers	23
3 Présence de facteurs de croissance dans les aliments et devenir métabolique	25
3.1 Nature et teneurs des facteurs de croissance des laits et de leurs dérivés	26
3.1.1 Caractéristiques structurales des facteurs de croissance présents dans le lait	27
3.1.1.1 IGF-1 et IGF-2.....	27
3.1.1.2 EGF.....	27
3.1.1.3 TGF- β	27
3.1.2 Teneurs en facteurs de croissance des laits de vache, de chèvre, de brebis et de jument.....	27

3.1.3	Impact des techniques de production animale sur les teneurs du lait en facteurs de croissance.....	30
3.1.4	Effets des traitements technologiques sur les teneurs en facteurs de croissance des laits et dérivés laitiers.....	31
3.1.4.1	Effets sur les teneurs en IGF-1.....	31
3.1.4.2	Effets sur les teneurs en EGF.....	32
3.1.4.3	Effets sur les teneurs en TGF-β.....	32
3.1.4.4	Tableau de synthèse de l'effet des traitements technologiques sur les teneurs en facteurs de croissance..	33
3.2	Modalités d'absorption et de digestion et biodisponibilité des facteurs de croissance	35
3.2.1	Données expérimentales.....	35
3.2.2	Données provenant d'études réalisées chez l'Homme.....	36
3.3	Effet des facteurs de croissance sur le tractus intestinal.....	37
3.3.1	Effets de l'IGF sur le tractus intestinal.....	37
3.3.2	Effets de l'EGF sur le tractus intestinal.....	38
4	Quels sont les liens entre concentrations sanguines des facteurs de croissance, consommation de lait, de produits laitiers et autres facteurs alimentaires ?.....	42
4.1	Liens avec le lait et les produits laitiers	42
4.1.1	Études d'observation.....	42
4.1.2	Études d'intervention.....	44
4.1.3	Mécanismes.....	45
4.2	Liens avec d'autres facteurs alimentaires.....	47
4.2.1	Études d'observation.....	47
4.2.2	Études d'intervention.....	50
5	Quels sont les liens entre les concentrations sanguines des facteurs de croissance et l'incidence des cancers ?.....	60
5.1	Utilisation d'antagonistes des récepteurs aux facteurs de croissance dans le traitement de certains cancers	60
5.2	Concentrations sanguines de facteurs de croissance et cancers	61
5.2.1	Cancer du poumon.....	61
5.2.2	Cancer de la prostate.....	62
5.2.3	Cancer du sein.....	64
5.2.4	Cancer colorectal.....	66
5.2.5	Autres cancers.....	67
5.2.5.1	Endomètre.....	67
5.2.5.2	Foie.....	68
5.2.5.3	Pancréas.....	68
5.2.5.4	Ovaire.....	69
5.2.5.5	Thyroïde.....	70
5.2.5.6	Estomac.....	70
5.2.5.7	Cerveau.....	70
5.2.5.8	Lymphome et leucémie.....	71
5.3	Concentrations sanguines et risque de récurrence de cancer	71
5.3.1	Cancer du sein.....	71
5.3.2	Cancer de la prostate.....	71
5.3.3	Cancer colorectal.....	71
5.3.4	Autres cancers digestifs.....	72

5.3.5 Autres cancers	72
6 Synthèse et discussion.....	76
7 Conclusions du groupe de travail.....	82
8 Bibliographie	83
8.1 Publications.....	83
8.2 Normes.....	100
8.3 Législation et réglementation	100
ANNEXES	102
Annexe 1 : Lettre de saisine	103
Annexe 2 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts.....	106
Annexe 3 : Tableau illustrant les mots-clés retenus et les bases de données interrogées pour les recherches bibliographiques associées aux sous-thématiques identifiées	120
Annexe 4 : Illustration d'une recherche bibliographique réalisée par le groupe de travail	121
Annexe 5 : Pourcentages d'homologies entre les séquences d'IGF-1 humain et d'autres espèces animales.....	123
Annexe 6 : Données de ventes de lait en fonction du mode de traitement.....	124
Annexe 7 : Consommation de lait et de produits laitiers (g/j) en France (données INCA 2).....	125
Annexe 8 : Concentrations en facteurs de croissance dans le lait humain - Adapté de Gauthier et al. (2006) et actualisé avec les données parues depuis 2006.....	127
Annexe 9 : Illustration des méthodes d'estimations des teneurs en facteurs de croissance de divers produits laitiers à partir de l'exemple du TGF-β.....	129
Annexe 10 : Tableaux décrivant les études relatives aux modalités de digestion et d'absorption des facteurs de croissance	130
Annexe 11 : Consommation de denrées en absence de cuisson chez les adultes.....	140
Annexe 12 : Tableaux décrivant les études relatives aux liens entre concentrations sanguines d'IGF-1 et facteurs alimentaires.....	141
Annexe 13 : Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010...	198

Sigles et abréviations

AET : Apport énergétique total
ALS : Acid labile subunit
ATBC : Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study
BTC : Bétacelluline
CHC : Carcinome hépatocellulaire
CHO : Glucides
CNIEL : Centre national interprofessionnel de l'économie laitière
CES : Comité d'experts spécialisé
EGF : Epidermal growth factor
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
EPIC : European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EPO : Érythropoïétine
FC : Facteurs de croissance
FGF : Fibroblast growth factor
FSH : Follicle-stimulating hormone
GEMRCN : Groupe d'étude des marchés restauration collective et nutrition
GT : Groupe de travail
IC : Intervalle de confiance
IGF : Insulin-like growth factor
IGFBP: Insulin-like growth factor binding protein
IGF-R : Insulin-like growth factor receptor
IL-1 : Interleukin-1
IMC : Indice de masse corporelle
INCA : Enquête Individuelle nationale des consommations alimentaires
IRMA : Immunoradiometric assay
LCD : Low calorie diet
MAAPRAT : Ministère de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire
OR : Odds-ratio
PAD : Personnes âgées dénutries
p.c. : Poids corporel
PDGF : Platelet derived growth factor
PNNS : Programme national nutrition santé
PSA : Prostate-Specific Antigen
PTH : Parathyroid hormone
RC : Restriction calorique
RR : Relative risk
RIA : Radioimmuno assay
RRA : Radioreceptor assay
rBST : Recombinant bovine somatotropin
TGF : Transforming growth factor
THS : Traitement hormonal substitutif
VEGF : Vascular endothelial growth factor
VLCD : Very low calorie diet
WCRF/AICR : World cancer research fund/American institute for cancer research

Liste des tableaux

Tableau 1 : Concentrations en facteurs de croissance dans le lait bovin – Adapté de Gauthier <i>et al.</i> (2006) et actualisé avec les données parues depuis 2006.....	28
Tableau 2 : Estimation indirecte des teneurs en TGF- β	33
Tableau 3 : Concentration en facteurs de croissance dans le lait avant et après traitement technologique..	34
Tableau 4 : Conclusions sur les relations entre concentration sanguine d'IGF-1 et incidence de divers cancers.....	74

Liste des figures

Figure 1 : Présentation des axes de réflexion et de leur articulation	11
Figure 2 : Schéma simplifié du mécanisme de transduction du signal d'un récepteur à activité tyrosine-kinase (voie Ras/Raf/MAP kinase) activé par son facteur de croissance.....	17
Figure 3 : Schéma de l'axe somatotrope.....	19
Figure 4 : Concentration sanguine d'IGF-1 en fonction de l'âge.....	22

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte et objet de la saisine

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa¹) a été saisie le 24 septembre 2009 par l'association de consommateurs « *Familles de France* » d'une demande d'évaluation des risques liés à la « présence de facteurs de croissance cancérogènes dans les produits laitiers ».

La saisine de l'association (Annexe 1) repose sur ses interrogations concernant les éventuels risques sanitaires liés aux facteurs de croissance naturellement présents dans le lait et les produits laitiers. En effet, un nombre croissant de sites internet et d'ouvrages soutiennent la thèse selon laquelle des facteurs de croissance contenus dans le lait et les produits laitiers consommés par la population humaine pourraient accroître le risque de développer un cancer. Cette argumentation se voit renforcée par l'existence de nouveaux traitements contre le cancer utilisant des « anti-facteurs de croissance », comme indiqué dans la lettre de saisine. Compte tenu de ces éléments, l'association « *Familles de France* » souhaite connaître les concentrations des principaux facteurs de croissance dans le lait et les produits laitiers actuellement proposés à la consommation ainsi que les dangers potentiels liés à la consommation des produits laitiers.

La présence de facteurs de croissance dans le lait humain, et plus généralement dans le lait de tous les mammifères, est connue depuis plus de 30 ans. Klagsbrun *et al.* ont montré dès 1978 que l'addition de lait frais humain à 1 % (vol/vol), obtenu dans les premiers jours de lactation, produit un effet mitogène en stimulant la prolifération des cellules fibroblastiques humaines *in vitro* (Klagsbrun 1978 ; Klagsbrun *et al.*, 1979). Des effets similaires ont été rapportés avec le lait de vache et le lait de brebis. En revanche, ces effets mitogènes disparaissent lorsque le lait est préalablement dialysé pour éliminer les substances de masse moléculaire inférieure à 10 kilodaltons (kDa)². Depuis, ces substances ont pu être caractérisées comme étant des facteurs de croissance.

Après la réalisation d'une revue de la littérature afin d'apporter des éléments de réponse aux questions soulevées dans la lettre de saisine, la réflexion sera élargie et replacée dans un contexte plus général. En effet, l'examen de l'effet d'un seul composé alimentaire sur une pathologie donnée ne reflète pas la réalité des interactions complexes entre facteurs nutritionnels³ et cancers. Le développement des cancers se déroule sur des périodes souvent longues et fait intervenir de multiples facteurs individuels, environnementaux et comportementaux, dont l'alimentation. Par ailleurs, la nutrition est d'une grande complexité car elle fait intervenir simultanément des aliments (diversité des composants et de leur biodisponibilité) et des comportements individuels (diversité ou monotonie de l'alimentation, équilibre ou déséquilibre nutritionnel incluant les dépenses énergétiques liées à l'activité physique) avec des conséquences sur l'état nutritionnel (dénutrition, surpoids, obésité, etc.).

Par ailleurs, un aliment est toujours une matrice complexe au sein de laquelle les constituants interagissent, entraînant des effets potentiellement différents de ceux des constituants pris isolément ; ce qui invite à la prudence dans la formulation de conclusions sur un composé ou un nutriment spécifique sorti du cadre de l'alimentation globale.

¹ L'Afssa et l'Afset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) ont depuis fusionné pour former l'Anses, l'agence nationale de sécurité sanitaire.

² La majorité des facteurs de croissance ont une masse moléculaire inférieure à 10 kDa. La masse moléculaire des complexes formés avec les protéines de liaison dépassent les 10 kDa.

³ Par « facteurs nutritionnels » on entend tous les aliments dont l'alcool, les micronutriments mais aussi les comportements individuels, l'activité physique (notamment par son effet sur le bilan énergétique) et l'état nutritionnel (dénutrition, surpoids, obésité, etc.).

1.2 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine au groupe de travail « Facteurs de croissance, cancers, lait et produits laitiers », rattaché au CES « Nutrition humaine ». Les travaux ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Les conclusions ont été présentées lors des séances du 15 septembre 2011, 24 novembre 2011 et 15 décembre 2011 et adoptées par le CES le 19 janvier 2012. Le rapport produit par le groupe de travail (GT) tient compte des observations et éléments complémentaires transmis 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) ».

1.2.1 Identification des différents axes de réflexion

Le premier travail du GT a consisté à identifier les questions soulevées par la saisine et à définir les axes de réflexion pour y répondre, à savoir :

- Que sont les facteurs de croissance ? Quels sont leurs rôles physiologiques ? (*chapitre 2*)
- Quelles sont la nature et les concentrations des facteurs de croissance présents dans le lait et les produits laitiers ? Quel est l'impact des pratiques d'élevage et des transformations technologiques du lait sur les teneurs en facteurs de croissance ? (*chapitre 3*)
- Quelles sont les modalités de digestion et d'absorption des facteurs de croissance du lait ? Quel est leur devenir métabolique ? (*chapitre 3*)
- Quels sont les facteurs alimentaires influençant les concentrations sanguines de ces facteurs de croissance ? (*chapitre 4*)
- Existe-t-il une relation entre les concentrations sanguines de ces facteurs de croissance et l'incidence des cancers chez l'Homme ? L'utilisation actuelle d'anti-facteurs de croissance en thérapeutique dans les traitements anti-cancéreux implique-t-elle que les facteurs de croissance apportés *via* notre alimentation pourraient avoir un rôle dans la cancérogenèse (initiation ou développement) ? (*chapitre 5*)

La figure 1 représente l'articulation de ces différents axes de réflexion et les chapitres du rapport dans lesquels ils sont abordés.

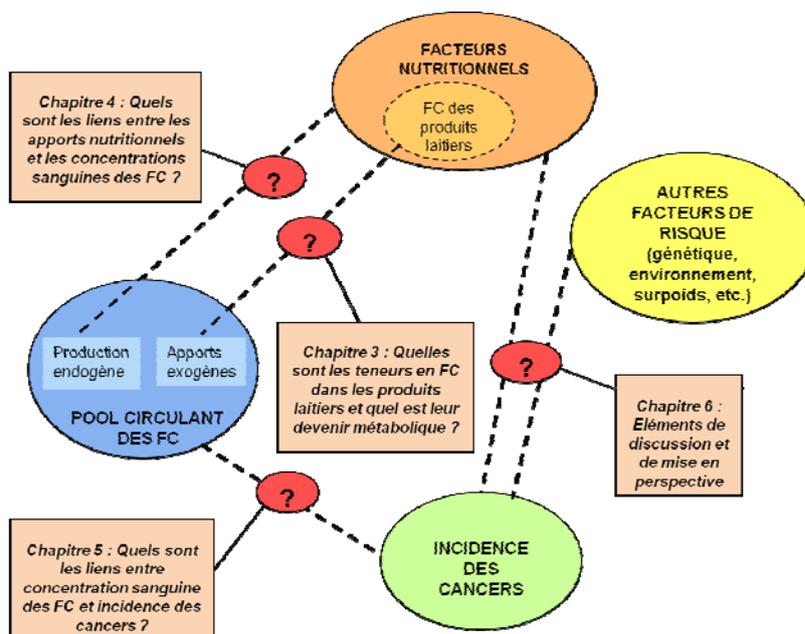


Figure 1 : Présentation des axes de réflexion et de leur articulation

Légende : FC = Facteurs de croissance

1.2.2 Présentation de la stratégie de recherche de données

Le président de l'association de consommateurs « Familles de France » a été invité et reçu en amont de l'expertise afin de s'assurer que les choix thématiques effectués et la démarche adoptée par le GT, répondait aux questions posées dans sa lettre de saisine.

Une stratégie de recherche a été mise en place pour chacun de ces axes.

En ce qui concerne la revue de la littérature, des mots-clés relatifs aux différents axes de réflexion identifiés ont été définis collectivement lors des premières réunions du groupe de travail ; parallèlement les bases de données à interroger pour les différentes thématiques ont été identifiées (Annexe 3). Pour illustration, la recherche réalisée pour la sous-thématique étudiant les liens entre les concentrations sanguines de facteurs de croissance et l'incidence et le pronostic des cancers est présentée en annexe 4. Les recherches bibliographiques correspondant aux différentes thématiques ont été réparties entre les experts en fonction de leurs domaines respectifs d'expertise. Chaque expert a ensuite sélectionné les articles relatifs au sujet de la saisine. La sélection de certains articles a parfois fait l'objet de discussion collective lors des réunions du GT. Par ailleurs, une analyse de la bibliographie citée dans les articles considérés comme les plus importants a été effectuée afin de compléter la sélection des articles. Les recherches bibliographiques ont toutes donné lieu à la production de synthèses écrites par les experts désignés, qui ont été discutées et validées collectivement lors des réunions du GT.

Les revues de synthèse et les travaux de consensus internationaux ont servi d'appui principal au GT pour certaines parties (physiologie des principaux facteurs de croissance (*chapitre 2*) ; liens entre consommation de produits laitiers et cancer (*chapitre 6, synthèse et discussion*) ; etc.). Ces données ont été complétées par quelques publications plus récentes.

Par ailleurs, des auditions ont été réalisées dans le cadre des réunions du groupe de travail, notamment pour ce qui concerne la pratique clinique des dosages sanguins de facteurs de croissance, la technologie laitière, etc.

Ce rapport s'appuie ainsi sur :

- la réalisation d'une revue de la littérature scientifique, à partir de mots clés définis collectivement ;
- l'utilisation de revues de synthèse et de travaux de consensus internationaux ;
- les informations obtenues lors d'auditions d'experts.

Ces différents éléments présentent les méthodes communes utilisées de façon transversale par le groupe de travail. Compte tenu de la diversité et des spécificités de chaque question abordée, le détail des méthodes utilisées sera présenté en début de chaque chapitre du rapport.

1.2.3 Études et approche bibliographique retenues

La méthode de travail retenue par le GT consiste à considérer tous les types d'études disponibles, à tenir compte de leurs points forts et de leurs limites et à confronter leurs résultats. En effet, aucune étude isolée, quelle qu'en soit la méthodologie, ne suffit à établir la causalité d'une relation entre un facteur donné et le risque de maladie. Celle-ci est établie sur la base d'un faisceau d'arguments et de critères.

Dans ce rapport, pour certains axes de réflexion, les données disponibles proviennent principalement d'études sur modèles animaux (chapitre 3). Pour d'autres, elles proviennent essentiellement d'études épidémiologiques d'observation et d'intervention (chapitres 4 et 5). Ces données sont parfois analysées dans le cadre de méta-analyses. Ces différents types d'études, leurs avantages et leurs limites sont présentés ci-dessous.

1.2.3.1 Études épidémiologiques

Lorsque l'on souhaite évaluer les liens de causalité entre une maladie (ex : cancer) et l'exposition à une caractéristique (ex : concentration sanguine d'IGF-1), plusieurs types d'études sont disponibles. On distingue les études d'observation et les études d'intervention.

Dans les études d'intervention, deux groupes sont constitués à partir d'une population d'étude : le groupe expérimental est exposé à un facteur supposé bénéfique (on peut aussi supprimer son exposition à un facteur supposé aggravant), tandis que le groupe témoin n'est pas exposé (absence d'intervention ou

traitement placebo). Les sujets sont ensuite suivis au cours du temps afin d'observer la survenue de la maladie dans chacun des deux groupes.

En ce qui concerne les études d'observation, on distingue classiquement les études dans lesquelles les sujets inclus sont suivis au cours du temps (études longitudinales, essentiellement prospectives) des études dans lesquelles les sujets inclus sont observés ponctuellement (études transversales, comme certaines études cas-témoin). Parmi les études longitudinales, selon le moment d'inclusion des sujets dans l'étude, on distingue :

- les études de cohortes prospectives : les sujets sont inclus dans l'étude avant la survenue de la maladie puis suivis de façon prospective au cours du temps ;
- les études de cohortes rétrospectives ou historiques : les sujets sont sélectionnés après la survenue de la maladie chez les cas ;

Afin d'étudier les facteurs de risques d'une maladie, il est fréquent de comparer des sujets présentant l'événement (les « cas ») à des sujets ne présentant pas l'événement (les « témoins ») dans des études appelées « cas-témoins ». Dans certaines de ces études, l'exposition est mesurée de façon prospective (études cas-témoin nichées au sein d'une cohorte prospective) ; pour d'autres, elle est mesurée de façon rétrospective avec un risque de biais de mémoire différentiel entre cas et témoins. Pour d'autres enfin, l'exposition est mesurée au moment de l'étude, qui est alors transversale.

Toutes ces études visant à évaluer les liens de causalité entre une maladie et l'exposition à une caractéristique sont sujettes à certains biais méthodologiques :

- biais de sélection (une erreur systématique faite lors de la sélection des sujets à étudier) ;
- biais d'information (erreurs commises en classant les sujets selon le statut malade/non malade ou selon le statut exposé/non exposé, dues par exemple au biais de mémoire) ;
- biais de confusion (défaut de prise en compte d'un facteur lié à la fois à l'exposition et à la maladie étudiée).

Le risque de biais de sélection (par exemple prendre les cas de cancers les plus graves) est faible dans les études longitudinales, élevé dans les études cas-témoin et considérable dans les études transversales. De plus, dans les études cas-témoin ou transversales, l'exposition est mesurée au moment de la maladie, ce qui ne permet pas de définir la séquence temporelle, notamment pour des marqueurs biologiques (le marqueur a-t-il précédé la maladie ou en est-il la conséquence ?). Les études prospectives sont moins sujettes à des erreurs méthodologiques systématiques et doivent être considérées en priorité lorsqu'il s'agit d'évaluer les liens de causalité entre une maladie et l'exposition à une caractéristique.

Les études prospectives permettent d'estimer un risque absolu dans le groupe exposé et dans le groupe non-exposé au facteur étudié, et un risque relatif (RR) associé au facteur étudié. Les résultats des études cas-témoin sont exprimés sous forme de rapport de cotes appelé sur le plan international « odds ratio » (OR) et de son intervalle de confiance à 95 % (IC 95). Si cet intervalle contient la valeur 1, alors l'OR ne diffère pas significativement de 1 au risque 5 % et inversement : il n'existe donc pas de lien statistique entre l'exposition et la maladie. L'intervalle de confiance est d'autant plus étroit que l'estimation de l'OR est précise, c'est-à-dire sa variance plus faible. L'odds ratio permet d'approcher la valeur du risque relatif (RR), mais seulement lorsque la maladie étudiée est rare dans la population.

Le risque relatif est d'interprétation plus directe que l'odds-ratio (par exemple on peut dire que l'exposition au facteur A multiplie par 2 le risque de maladie).

Lorsque sont étudiées des données biologiques au sein d'une étude prospective, il est rare de disposer des données pour l'ensemble de la cohorte (en raison du coût). Il est alors pratiqué une étude cas-témoin nichée au sein de la cohorte, qui combine les méthodes statistiques propres aux études cas-témoin (régression logistique avec estimation d'odds-ratios et non plus de risques relatifs) et les avantages des études prospectives (évaluation du paramètre biologique avant la maladie, permettant de voir si le paramètre étudié est prédictif de la maladie, tandis que lorsqu'il est évalué dans une étude cas-témoin classique, il peut être la conséquence de la maladie car il est dosé alors que la maladie est présente).

1.2.3.2 Méta-analyses

L'ensemble des études épidémiologiques d'observation ou d'intervention réalisées pour relier un facteur donné à la pathologie peut faire l'objet, sous certaines conditions, d'une exploitation globale (méta-analyse). L'intérêt des méta-analyses réside en l'augmentation de puissance statistique que permet la mise en commun des études. Le traitement statistique donne une estimation du risque plus robuste, avec un intervalle de confiance permettant de déterminer la significativité du résultat.

Les méta-analyses présentent également des limites qu'il faut prendre en compte pour s'assurer de la validité des résultats. Il faut d'abord s'assurer de la validité des études introduites dans la méta-analyse, vérifier que les auteurs ont fixé des critères d'inclusion et estimer leur pertinence. Une analyse de l'hétérogénéité des études est également nécessaire. L'hétérogénéité peut porter sur les populations (ethnies, modes de vie, états sanitaires), les méthodes (traitement des abandons, mesure de l'adhésion au protocole, temps d'observation, critères d'efficacité) et le niveau d'exposition. Des études sont dites hétérogènes quand elles divergent entre elles pour ces critères. La présence d'hétérogénéité entre différentes études peut être mise en évidence par des tests statistiques. S'il n'y a pas d'hétérogénéité statistique démontrée, le modèle d'effet fixe (fixed effect model) peut être utilisé. Si une hétérogénéité statistique est démontrée entre les différentes études (i^2 statistiquement significatif, etc.) un autre modèle doit être utilisé pour rassembler et analyser les données des différentes études, le modèle d'effet aléatoire (random effects model).

1.2.3.3 Études sur modèles animaux

Le choix du modèle animal dépend du mécanisme physiologique considéré et de l'hypothèse testée. Les études chez l'animal permettent d'utiliser des groupes de populations définis (génotype, facteurs d'environnement, etc.) et contrôlés. Toutefois, la transposition des résultats obtenus sur modèles animaux à l'Homme doit prendre en compte certaines spécificités inhérentes à l'espèce (anatomie, biochimie, physiologie, régime (contrôlé chez l'animal), polymorphismes génétiques (présents chez l'Homme), biodisponibilité et métabolisme, etc.). De plus, les niveaux d'exposition utilisés, rapportés au poids de l'animal, sont souvent disproportionnés par rapport aux expositions observées chez l'Homme. Dans de nombreux cas, les procédures expérimentales ne reflètent pas exactement les situations rencontrées dans l'espèce humaine.

L'examen des données issues de modèles animaux a été réalisé (avec toutes les précautions nécessaires liées aux limites décrites ci-dessus) pour les différents axes de réflexion de ce rapport.

Concernant spécifiquement le chapitre relatif à l'analyse des liens entre concentration sanguine de facteurs de croissance et incidence des cancers (chapitre 5), les protocoles expérimentaux mis en œuvre dans les études sur modèles animaux ne permettent pas de répondre à la problématique du chapitre. En effet, la plupart des études est réalisée à partir de modèles animaux développant des tumeurs spontanées ou induites (modification génétique, irradiation, virus, etc.). Ainsi, ces protocoles expérimentaux ne permettent pas : 1) d'attribuer spécifiquement la survenue de tumeurs à des modifications de la concentration sanguine de facteurs de croissance ; 2) de répondre à la problématique relative à la survenue du cancer, dans un contexte où la tumeur est déjà présente.

1.2.3.4 Critères de causalité

Les études d'observation ne permettent pas à elles seules de définir un lien de causalité mais seulement l'existence d'une association entre le facteur considéré et la maladie étudiée. *Stricto sensu*, seules les études d'intervention permettent de certifier le lien de causalité. Cependant ces études ne sont pas réalisables pour l'identification de facteurs pathogènes. Elles sont donc essentiellement destinées à démontrer le rôle protecteur d'un facteur vis-à-vis du risque de maladie (ex : effet bénéfique d'une vitamine ou d'un médicament). Dans les autres cas (notamment la recherche de facteurs augmentant le risque de maladie), des critères définis en 1965 par Austin Bradford Hill, et toujours utilisés depuis cette date, permettent d'approcher la notion de causalité probable (Hill 1965). Aucun critère ne peut être considéré à lui seul comme nécessaire et/ou suffisant. Les méta-analyses permettent également de renforcer la notion de causalité probable.

Les 9 critères de causalité de Hill sont présentés ci-dessous.

- force de l'association ;

- cohérence :
 - externe : reproductibilité, constance des résultats avec d'autres travaux, dans d'autres équipes, avec d'autres populations ;
 - interne : protocole, prise en compte des biais ;
- temporalité : vérifier que la cause précède bien l'effet ;
- relation dose-effet ;
- preuves expérimentales ;
- spécificité de l'association ;
- cohérence biologique : en fonction de l'histoire naturelle de la maladie, de sa physiopathologie ;
- plausibilité biologique en regard des connaissances disponibles ;
- analogie avec d'autres évènements reliés à une autre pathologie.

En prenant en compte ces critères lors de l'analyse des études épidémiologiques, il est possible de conclure à des associations plus ou moins plausibles.

Points clés :

- De manière très synthétique, pour chaque axe de réflexion, la méthode d'expertise s'approche autant que possible des exigences d'une revue systématique et a consisté à :
 - identifier les questions soulevées par la saisine et à définir les axes de réflexion pour y répondre ;
 - définir collectivement des mots clés ainsi que les bases de données à interroger pour les différentes thématiques ;
 - considérer et confronter tous les types d'études disponibles, en tenant compte de leurs points forts et de leurs limites ;
 - effectuer enfin une sélection article par article en fonction de leur pertinence vis à vis de la thématique considérée, complétée par des articles cités dans les articles sélectionnés.
- Les spécificités intrinsèques aux différentes thématiques traitées seront présentées au début de chaque chapitre.

2 Principaux facteurs de croissance dans l'organisme : production, modes d'action, concentrations circulantes

Dans ce chapitre sont présentées les grandes notions concernant les facteurs de croissance, leur définition et leur mode d'action dans l'organisme, en insistant sur ceux présents dans le lait et ses produits dérivés.

Point méthodologique

Pour cette partie, le GT s'est principalement appuyé sur des articles de synthèse et des chapitres d'ouvrages disponibles (Le Bouc 2005 ; Le Bouc 2007 ; Thissen 2007 ; Frystyk *et al.*, 2010). Ces documents définissent les facteurs de croissance, en présentent les principales familles et apportent un éclairage sur leurs voies de synthèse et leurs modes d'action.

Pour ce qui concerne les méthodes de quantification des facteurs de croissance, la revue bibliographique a été complétée par des éléments d'éclairage obtenus par l'audition d'experts pratiquant ces dosages dans le contexte clinique.

2.1 Définition des facteurs de croissance

Les facteurs de croissance sont des molécules polypeptidiques exerçant des effets cellulaires multiples, notamment sur la croissance, le métabolisme et la différenciation cellulaire. Ils se distinguent des hormones par :

- le caractère ubiquitaire de leur production et de leur action ;
- leur action le plus souvent locale, soit par voie paracrine (action sur les cellules voisines) soit par voie autocrine (action sur les cellules productrices elles-mêmes) (à l'exception des IGF, *cf.* § 2.2.1), alors que les hormones agissent généralement à distance des cellules effectrices après passage dans la circulation sanguine (voie endocrine). Les variations des concentrations plasmatiques des facteurs de croissance constituent donc un reflet imparfait des variations de leurs concentrations dans les tissus où agissent ces facteurs de croissance.

On distingue sept grandes familles de facteurs de croissance, selon l'action physiologique ou cellulaire qui a permis initialement leur caractérisation : Epidermal Growth Factor (EGF), Fibroblast Growth Factor (FGF), Nerve Growth Factor (NGF), Platelet-derived Growth Factor (PDGF), Transforming Growth Factor (TGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), et Insulin-like Growth Factor (IGF) (Thissen 2007).

2.2 Mécanismes d'action et voies de synthèse

Les facteurs de croissance se fixent sur des récepteurs transmembranaires spécifiques de grande affinité, entraînant des cascades de signaux intracellulaires aboutissant à la transcription de gènes spécifiques d'une ou de plusieurs protéines.

Les récepteurs des facteurs de croissance sont des récepteurs membranaires à 3 domaines :

- un domaine extracellulaire permettant la liaison du facteur de croissance ;
- un domaine transmembranaire ;
- un domaine intracellulaire permettant la transduction du signal, et possédant une activité enzymatique de type tyrosine kinase (sauf pour TGF).

La liaison du facteur de croissance (le ligand), à son récepteur entraîne la dimérisation du récepteur qui stimule l'activité tyrosine kinase permettant l'autophosphorylation du récepteur sur des résidus tyrosine. Ces résidus phosphorylés permettent ensuite le recrutement puis la phosphorylation de seconds messagers intracellulaires, puis la transmission du signal par des cascades de phosphorylation (kinases) (figure 2).

Après la transmission du signal, les complexes ligand-récepteur sont rapidement internalisés par endocytose et sont soit dégradés dans les lysosomes, soit recyclés à la surface cellulaire. Il existe ainsi une régulation de l'expression cellulaire et de la synthèse des récepteurs des facteurs de croissance et de ce fait de leurs activités.

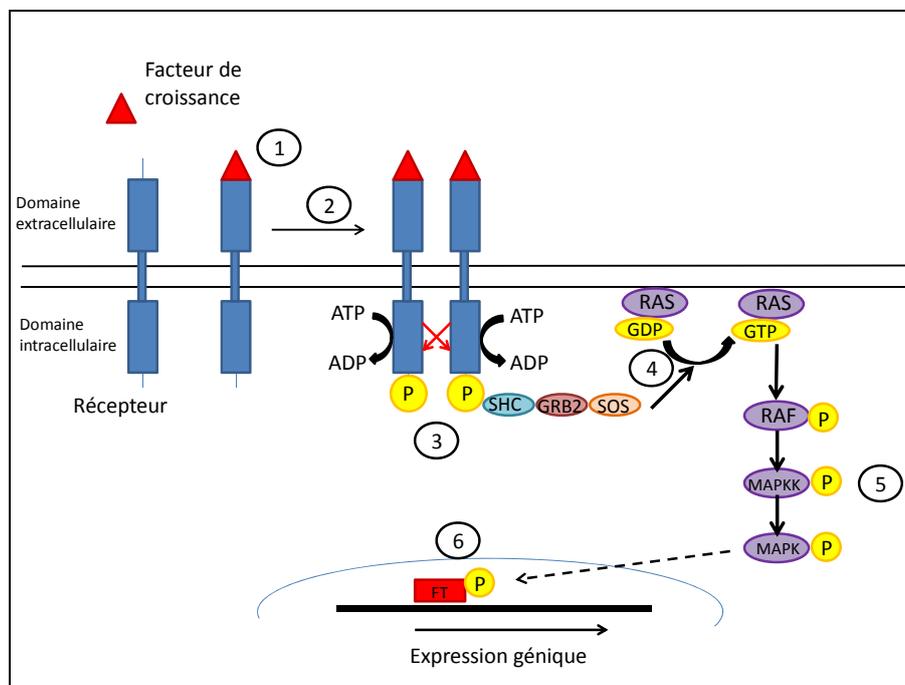


Figure 2 : Schéma simplifié du mécanisme de transduction du signal d'un récepteur à activité tyrosine-kinase (voie Ras/Raf/MAP kinase) activé par son facteur de croissance

1. liaison du facteur de croissance au récepteur ; 2. dimérisation du récepteur ; 3. autophosphorylation du récepteur ; 4. recrutement de seconds messagers intracellulaires ; 5. cascade de phosphorylation ; 6. recrutement de facteurs de transcription (adapté par Charrière, S. sur la base de cours universitaires relatifs à la signalisation cellulaire⁴).

L'activation des récepteurs peut entraîner des réponses cellulaires différentes en fonction des types cellulaires et des situations physiopathologiques. Par ailleurs, si les récepteurs sont spécifiques, les voies de transmission du signal mises en jeu peuvent être multiples pour un même facteur de croissance ; inversement, une même voie de transmission du signal peut-être mise en jeu par des récepteurs et messagers intracellulaires différents (Thissen 2007).

Les principaux facteurs de croissance présents dans le lait et ses dérivés sont les IGFs, le TGF- β et l'EGF. Ce sont les facteurs de croissance les plus étudiés, les données concernant les autres facteurs de croissance étant très parcellaires. Certains, issus de synthèses endogènes par des tissus spécifiques (ex : NGF), n'ont pas été identifiés dans le lait. C'est pourquoi ne seront détaillés ci-après que les caractéristiques générales et les principales propriétés biologiques et physiopathologiques des IGF, EGF et TGF- β .

⁴ http://med2.univ-angers.fr/discipline/bio_cel/L3Signalisation/Signalisation.html

2.2.1 Insulin-like Growth Factors (IGFs)

2.2.1.1 Caractéristiques

Les IGFs constituent une famille de facteurs de croissance particulière : ce sont à la fois des facteurs de croissance et des « hormones ». En effet, leur production est ubiquitaire et ils passent dans la circulation générale. Leur action est à la fois « générale » endocrine et « locale » autocrine/paracrine.

L'IGF-1 est une protéine de masse moléculaire de 7,65 kDa, constituée d'une seule chaîne de 70 acides aminés qui contient 3 ponts disulfure. L'IGF-2 est constitué d'une seule chaîne de 67 acides aminés, d'une masse moléculaire de 7,53 kDa.

Les IGFs se lient à deux types de récepteurs (IGF-R1 et IGF-R2). Le récepteur de type 1 (IGF-R1), qui présente une affinité équivalente pour les IGF-1 et IGF-2, est le seul impliqué dans leur activité biologique. Le récepteur de type 2 (IGF-R2), qui lie préférentiellement l'IGF-2 (Jones *et al.*, 1995), aurait notamment un rôle dans la clairance de différentes molécules, notamment l'IGF-2 (Le Bouc 2007).

Dans le sang, les IGF-1 et IGF-2 circulant sont associés à plus de 99 % à des protéines de liaison appelées IGFBPs (Insulin-like Growth Factor Binding Proteins, IGFBP-1 à 6). IGFBP-3 en particulier et IGFBP-5 ont les teneurs les plus élevées. Ces IGFBPs, qui ont une fonction de transport, permettent une augmentation de la demi-vie des IGF, un accès des IGF à l'espace extravasculaire, ainsi que leur ciblage et leur distribution tissulaire.

Cependant, le rôle des IGFBP dans la modulation de l'activité des IGFs est complexe : si la liaison des IGFs aux IGFBPs permet de prolonger la demi-vie des IGFs d'une part, elle limite d'autre part la biodisponibilité des IGF pour leurs récepteurs. L'affinité des IGFBPs pour les IGFs, et donc la possibilité pour ceux-ci de se lier à leurs récepteurs, peut être modulée par des modifications des IGFBPs telles que la glycosylation, la phosphorylation et la protéolyse, et par leur liaison à la surface cellulaire ou à des composants de la matrice extracellulaire. De plus, les IGFBP-3 et 5 ont aussi des effets indépendants des IGFs, par des mécanismes de signalisation *via* leurs récepteurs spécifiques à la surface cellulaire. Par ailleurs, il existe un système de protéases qui dégradent les IGFBPs en plus petits fragments, altérant par exemple leur capacité à lier l'IGF-1. Une de ces protéases bien connue est sécrétée par la prostate sous le nom d'antigène prostatique spécifique (PSA). La concentration des IGFBPs et leur degré d'affinité pour les IGFs peuvent faire l'objet de régulations coordonnées ou indépendantes de celle des IGFs. Selon les conditions physiologiques et les rapports entre les concentrations sanguines de facteurs de croissance et de leur protéines porteuses, on observe des effets divergents, inhibiteurs ou activateurs, des IGFBPs sur l'activité des IGFs (Clemmons 1997 ; Annunziata *et al.*, 2011).

La principale source endogène d'IGF-1 est le foie (75 %). Cette production est stimulée essentiellement par l'hormone de croissance et l'insuline (avec en retour un rétrocontrôle négatif de l'IGF-1 sur les concentrations sanguines d'hormone de croissance et d'insuline). Les hormones thyroïdiennes, les cytokines (ex : interleukine IL-1) et les facteurs alimentaires (*cf. chapitre 4*) constituent également des facteurs de régulation de la production d'IGF-1. Il existe par ailleurs une production locale d'IGF-1 par de nombreux autres tissus. Cette production est également régulée par l'hormone de croissance et surtout par des hormones spécifiques de chaque tissu (hormone parathyroïdienne (PTH) dans l'os, hormone folliculo-stimulante (FSH) dans l'ovaire, érythropoïétine (EPO) dans les globules rouges, etc.).

L'IGF-2 est l'isoforme la plus exprimée au cours du développement fœtal chez les rongeurs, le porcelet et l'Homme.

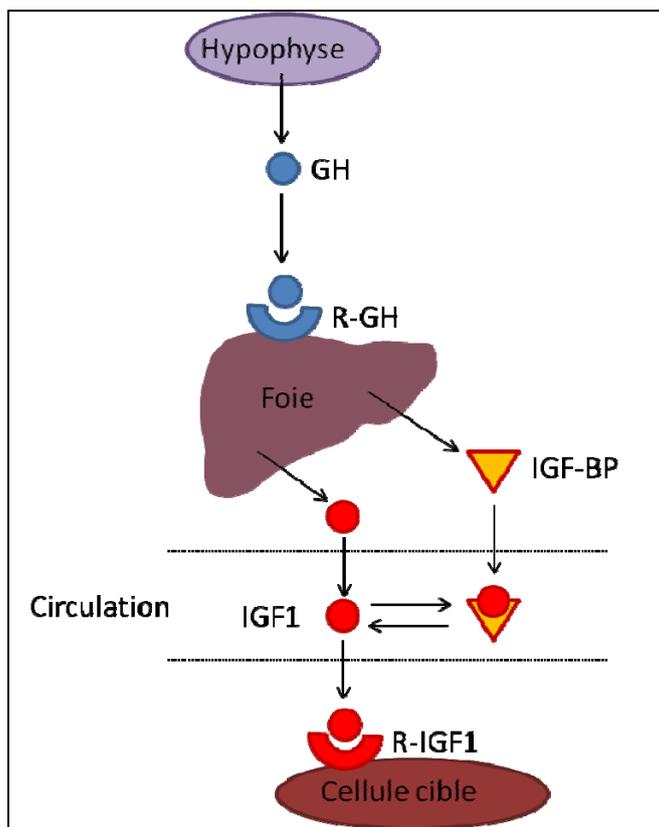


Figure 3 : Schéma de l'axe somatotrope

D'après « Facteurs de croissance », Jean-Paul Thissen, dans « Traité de nutrition artificielle de l'adulte », 3ème édition, Springer 2007, chapitre 15, pp 203-214 – Légende : R-GH : récepteur de l'hormone de croissance (GH) ; R-IGF1 : récepteur de l'IGF1 ; IGF-BP : IGF binding protein (protéines de transport)

2.2.1.2 Effets biologiques

Les IGF-1 et 2 sont impliqués dans :

- le développement et la croissance staturo-pondérale. L'IGF-2 joue un rôle prépondérant au cours du développement fœtal car une délétion du récepteur de type 2 entraîne la mort des souris vers 15 jours de vie fœtale (Podolsky 1994). L'action de l'hormone de croissance sur la croissance staturo-pondérale passe principalement par l'IGF-1.
- la différenciation, la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'apoptose.
- le métabolisme : l'IGF-1 exerce un effet anabolique protéique et lipogénique. L'injection sous cutanée d'IGF-1 chez l'Homme induit de nombreux effets métaboliques : action hypoglycémiant (Guler *et al.*, 1987), amélioration de la balance azotée et de la fonction rénale (Guler *et al.*, 1989) et diminution du cholestérol sérique (Miell *et al.*, 1992).

2.2.1.3 Implication en physiopathologie

Les études expérimentales montrent que l'IGF-1 a des actions mitogéniques et anti-apoptotiques sur les cellules cancéreuses colorectales en culture. Pour de nombreux cancers (estomac, poumon, endomètre), il a été rapporté une surexpression de l'IGF-R1, des altérations structurales de l'IGF-R2 (altérant la clairance d'IGF-2) et une surexpression d'IGF-2. Ces modifications entraînent une biodisponibilité accrue d'IGF-2 pour le récepteur de type 1 (Le Bouc 2005). Par ailleurs, l'étude des polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme de l'IGF a mis en évidence des associations significatives entre les variants du gène codant pour l'IGF-1 et le risque de cancer du pancréas, ce qui suggère l'implication de ce système dans la cancérogenèse pancréatique (Suzuki *et al.*, 2008).

2.2.2 Epidermal Growth Factor (EGF)

Ce facteur de croissance est composé de 53 acides aminés et contient 3 ponts disulfure. Sa masse moléculaire est de 6 kDa.

2.2.2.1 Effets biologiques

L'EGF est le prototype de la famille des facteurs de croissance EGF-like (HB-EGF, TGF α , bétacelluline, etc). Il s'agit de peptides dont les effets biologiques sont initiés par leur liaison avec des récepteurs spécifiques (ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, etc.) présentant une activité tyrosine kinase. Chez l'adulte, l'EGF est sécrété par les glandes sous-maxillaires et les glandes de Brünner au niveau du duodénum (Olsen *et al.*, 1984 ; Konturek *et al.*, 1989). La synthèse endogène d'EGF chez l'animal nouveau-né est négligeable ; le colostrum et le lait constituent ainsi les principales sources d'EGF (Koldovsky *et al.*, 1987 ; Popliker *et al.*, 1987). L'EGF participe au développement embryonnaire et post-natal. Il stimule la prolifération des cellules épithéliales et embryonnaires et la différenciation de certaines cellules épithéliales, notamment digestives.

2.2.2.2 Implication en physiopathologie

Les EGF-Rs sont surexprimés dans de nombreux types de tumeurs, dont le cancer du sein. Leur surexpression est associée à un développement tumoral plus agressif et à une modification de la sensibilité à certains traitements (diminution de la sensibilité aux anti-œstrogènes, augmentation de la sensibilité aux anthracyclines). L'expression de ErbB2 est ainsi utilisée comme marqueur pronostique et d'orientation thérapeutique (biothérapie ciblée) dans le cancer du sein.

2.2.3 Transforming Growth Factor Bêta (TGF- β)

Il existe 3 isoformes de TGF- β chez l'Homme : TGF- β 1 à 3, synthétisés sous forme d'un précurseur avec clivage protéolytique, et 2 types de récepteurs membranaires : T β RI et T β RII, possédant une activité sérine/thréonine kinase.

2.2.3.1 Effets biologiques

Leurs rôles physiologiques sont multiples avec une activité inhibitrice sur la cellule dans :

- l'embryogenèse ;
- la réparation tissulaire : arrêt de la repopulation tissulaire après une agression ;
- la prolifération et la différenciation cellulaires : rôle « suppresseur de tumeur » en empêchant les cellules de progresser dans le cycle cellulaire ou en stimulant l'apoptose ;
- le contrôle du système immunitaire.

Des travaux ont ainsi porté sur l'utilisation du TGF- β dans le traitement du psoriasis, pathologie liée à une hyperprolifération de cellules épithéliales cutanées (Drouin *et al.*, 2008) et dans le traitement adjuvant de la maladie de Crohn, maladie inflammatoire chronique du tube digestif (Hartman *et al.*, 2008).

2.2.3.2 Implication en physiopathologie

Lors de la tumorigenèse, TGF- β , « agent suppresseur de tumeur » dans des conditions physiologiques, peut se convertir en un facteur pro-tumoral. En permettant la coordination entre les différents types cellulaires, TGF- β favorise ainsi l'angiogenèse, l'invasion, les métastases, et inhibe la surveillance immunitaire de l'hôte. Cette dualité entre l'effet du TGF- β dans des conditions non pathologiques et dans la tumorigenèse est appelé le « paradoxe TGF- β » (Dooley *et al.*, 2009 ; Tian *et al.*, 2009).

2.3 Quantification des facteurs de croissance circulants et facteurs de variabilité

2.3.1 Quantification des facteurs de croissance circulants

Point méthodologique

Pour cette partie, les données présentées ont été obtenues à partir de l'audition d'experts pratiquant ces dosages dans le contexte clinique, ainsi que par les données issues d'une revue de synthèse sur les méthodes de dosage d'IGF-1 (Frystyk *et al.*, 2010).

L'IGF-1 et à un moindre degré l'IGFBP-3 sont les peptides les plus fréquemment dosés dans le sang en pratique médicale courante. Toutefois l'EGF ainsi que le VEGF, le FGF et le TGF peuvent l'être également. Il est important de noter que la plupart des données disponibles concerne IGF-1. En conséquence, les éléments présentés ci-dessous portent spécifiquement sur ce facteur de croissance.

Pour doser l'IGF-1, il existe des techniques immunologiques de dosage de type isotopique (iode 125, ¹²⁵I) et des techniques non isotopiques :

- Enzyme, fluorochrome, sels de terre rare peuvent servir de marqueurs dans les techniques non isotopiques (ainsi respectivement dénommées techniques immuno-enzymométriques, immuno-fluorimétriques ou immuno-chémiluminométriques).
- Parmi les techniques isotopiques, les méthodes mises en œuvre peuvent faire appel :
 - soit à un seul anticorps : elles relèvent alors du principe de la compétition (dosages radioimmunologiques [radioimmuno assay (RIA)]),
 - soit à deux anticorps (dosages de type « sandwich » : immuno-radiométriques [immunoradiometric assay (IRMA)]).

La méthode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) correspond à la technique non isotopique faisant intervenir deux anticorps.

En ce qui concerne l'IGF-1, l'essentiel des méthodes des protocoles de dosage utilisent une phase préliminaire de libération du peptide de ses protéines de liaison, notamment IGFBP-3. A cet effet, un excès d'IGF-2 est ajouté au milieu biologique en milieu acide, afin de saturer les sites de liaison des protéines porteuses et de libérer l'IGF-1. La méthode de référence permettant la séparation du peptide de ses protéines porteuses est la chromatographie par filtration sur gel, technique inapplicable et inadaptée à la pratique médicale courante (Frystyk *et al.*, 2010). D'autres approches, telles que la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en mode tandem après purification par immunoaffinité, ont été utilisées mais sont réservées à des laboratoires spécialisés, notamment dans le domaine de la recherche de produits de dopage sportif.

Ces protocoles permettent ainsi de doser l'IGF-1 total présent dans la circulation sanguine (IGF-1 libre + IGF-1 lié à ses protéines de liaison). Le dosage de l'IGF-1 libre ne met pas en œuvre l'étape de libération préalable d'IGF-1 de ses protéines de liaison décrite ci-dessus. Toutefois, une fraction de l'IGF-1 lié est facilement dissociable des protéines de liaison. Ainsi, l'IGF-1 dit « libre » correspond en réalité à l'IGF-1 libre présent dans la circulation sanguine et à cette fraction d'IGF-1 facilement dissociable. La plupart des études considérées dans ce rapport porte sur l'IGF-1 total. Toutefois, certaines considèrent également IGF-1 libre, ce qui est mentionné dans le texte le cas échéant.

Il existe différentes trousse de dosages disponibles sur le marché, utilisant les divers principes de dosages cités précédemment. Pour la grande majorité d'entre elles, les standards utilisés sont actuellement le plus souvent calibrés au regard du standard international 87/518 de l'OMS (Frystyk *et al.*, 2010). Les différentes techniques utilisables peuvent conduire à des résultats différents selon par exemple la maquette réactionnelle de l'immunos dosage (incluant anticorps, procédure analytique, nature et pureté de la molécule marquée, etc.). L'analyse des résultats des campagnes de contrôles inter-laboratoires, intra- et inter-techniques, mettent bien en évidence ces différences. Ainsi, pour un même échantillon biologique, des écarts sensibles peuvent être observés entre laboratoires utilisant une même technique, mais également des divergences réelles sont notées entre laboratoires utilisant des techniques différentes, et ceci quel que soit le niveau de concentration testé. Dans les études regroupant et analysant les données individuelles issues de plusieurs études (centralisation des bases de données des études d'origine), les résultats doivent

ainsi être considérés avec précaution lorsque les techniques de dosage ne sont pas identiques entre les études concernées. Dans les études épidémiologiques discutées dans ce rapport, les échantillons des cas et de leurs témoins appariés sont en général traités dans le même lot d'analyses, et cela afin de s'affranchir des effets de la variabilité inter-essais. Les coefficients de variation intra-essai rapportés pour IGF-1 dans ces études sont en général de l'ordre de 5 à 10 %.

En ce qui concerne le dosage d'IGFBP-3, il existe peu de trousse sur le marché, aucune ne présentant à ce jour de standards calibrés par rapport à une préparation de référence de l'OMS.

Points clés :

- La famille des IGFs constitue la famille de facteurs de croissance la plus étudiée. Le système IGF est un système complexe ne se limitant pas à IGF-1 et IGF-2, mais dans lequel les IGFBP et les récepteurs aux IGFs modulent l'activité biologique des IGFs.
- Le dosage d'IGF-1 est le seul réalisé couramment en pratique clinique (dans le cadre de bilan d'anomalie de la croissance staturo-pondérale chez l'enfant, de la recherche d'insuffisance antéhypophysaire ou d'acromégalie).
- Les différentes techniques et trousse de dosages utilisables peuvent conduire à des résultats variables pour un même échantillon biologique. Ceci peut constituer une limite importante à considérer dans l'analyse des études.

2.3.2 Facteurs de variabilité

2.3.2.1 Variabilité physiologique

Les concentrations sanguines d'IGF-1 atteignent un pic à la puberté (en moyenne : 400ng/mL, d'après Frystyk *et al.*, 2010) puis diminuent lentement au fil des années, jusqu'à atteindre des valeurs proches de celles de l'enfance chez les sujets âgés (> 80 ans, en moyenne : ≤ 100 ng/mL, d'après Frystyk *et al.*, 2010). Après 80 ans, la concentration habituelle d'IGF-1 représente 50 % de celle observée à l'âge de 20 ans. Les variations des concentrations d'IGFBP-3 en fonction de l'âge sont moins marquées que celles de l'IGF-1.

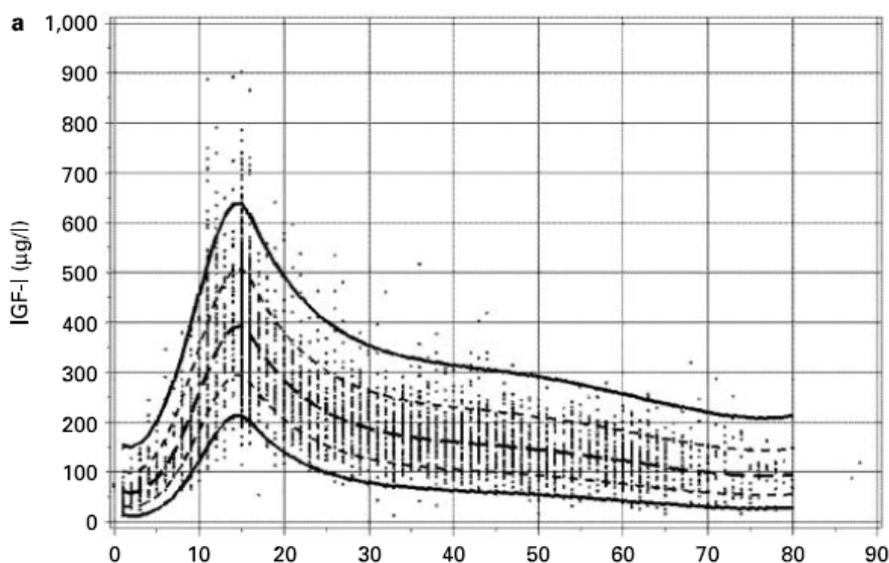


Figure 4 : Concentration sanguine d'IGF-1 en fonction de l'âge

Valeurs individuelles de 3 961 sujets (2201 hommes, et 1760 femmes) et courbes de moyenne, moyenne \pm 1 ou 2 écarts-types. Extrait de Brabant *et al.* (2003) Serum insulin-like growth factor 1 reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res* 60: 53-60

Les différences liées au sexe sont modestes, avec toutefois des concentrations très légèrement plus élevées chez les filles dans les périodes pré- et pubertaire (Le Bouc 2005 ; Frystyk *et al.*, 2010). Par ailleurs, les concentrations sanguines d'IGF-1 augmentent au cours de la grossesse.

D'après Frystyk *et al.* (2010), les facteurs génétiques expliqueraient entre 38 et 63 % de la concentration sanguine d'IGF-1. Ces mêmes auteurs soulignent que l'origine ethnique peut moduler les concentrations sanguines d'IGF-1 (à titre d'illustration, les femmes et les hommes caucasiens américains présentent une concentration sanguine d'IGF-1 supérieure, de respectivement de 22 et 18%, par rapport à des populations hispano-américaines).

Concernant l'indice de masse corporel, il semblerait que la concentration sanguine d'IGF-1 diminue en deçà de 25 kg/m² et au delà de 40 kg/m².

En ce qui concerne les effets du stade du cycle et du rythme circadien, il n'existe pas de données mettant en évidence des variations majeures. Par ailleurs, l'IGF-1 diminue au cours du jeûne prolongé et lors de restriction calorique importante (Le Bouc 2005 ; Frystyk *et al.*, 2010).

Par ailleurs, Chia *et al.* (2008) ne mettent pas en évidence de différence significative entre les concentrations sanguines d'IGF-1 mesurées à 4 mois d'intervalle chez 38 hommes et femmes adultes, suggérant qu'une mesure chez un sujet donné à un instant reflète sa concentration sanguine d'IGF-1 sur une période de quelques mois.

2.3.2.2 Variabilité lors de pathologies en dehors des cancers

Divers syndromes endocriniens rares, comme les anomalies du récepteur de l'hormone de croissance ou les anomalies post-récepteurs, entraînent une baisse des concentrations sanguines d'IGF-1 et d'IGFBP-3. La concentration sanguine d'IGF-1 est basse lors de la phase aiguë de décompensation du diabète de type 1, lors d'une hypothyroïdie non traitée (alors qu'elle est élevée en cas d'hyperthyroïdie) ainsi que chez le patient insuffisant hépatique. La concentration d'IGF-1 est également basse dans le syndrome de Turner (anomalie chromosomique) alors que la concentration d'IGFBP-3 y est élevée.

Dans des situations de dénutrition chronique ou de malabsorption, des concentrations très abaissées d'IGF-1 et d'IGFBP-3 sont observées. Elles sont du même ordre de grandeur que celles observées en cas de déficits complets en hormone de croissance. Cette diminution s'explique par un état de résistance à l'action de la GH, notamment au niveau hépatique, qui se traduit par une diminution du nombre de ses récepteurs. Une renutrition adaptée permet une normalisation de la concentration sanguine, pouvant être corrélée à la normalisation de la transthyrélinémie (préalbumine).

La concentration sanguine d'IGF-1 est fréquemment élevée en cas d'insuffisance rénale chronique par stockage et séquestration par les IGFBP dont les concentrations sont toujours élevées dans cette pathologie. Par ailleurs, l'élévation de la concentration sanguine de l'IGF-1 au-delà de 500 ng/mL (Le Bouc 2005) est un marqueur diagnostique de l'acromégalie (tumeur bénigne hypophysaire). Le dosage de la concentration sanguine d'IGF-1 est également utile au suivi thérapeutique de cette affection, sa normalisation étant un signe d'évolution favorable.

On observe dans les syndromes d'insulino-résistance et les obésités, notamment en cas de syndrome métabolique, une grande variabilité individuelle dans les relations entre protéines du système IGF et indice de masse corporelle (Renehan *et al.*, 2006).

Principaux facteurs de croissance dans l'organisme : synthèse, modes d'action et concentrations circulantes

- Dans les conditions physiologiques, IGFs et EGF exercent des effets trophiques, alors que TGF- β exerce un effet opposé.
- La famille des IGFs constitue la famille de facteurs de croissance la plus étudiée à ce jour. Le système IGF est un système complexe ne se limitant pas à IGF-1 et IGF-2, mais dans lequel les IGFBPs et les récepteurs aux IGFs modulent l'activité biologique des IGFs.
- Il existe en outre une grande variabilité physiologique des concentrations sanguines des facteurs de croissance.
- Le dosage d'IGF-1 est le seul réalisé couramment en pratique clinique.
- Pour la détermination des concentrations sanguines des facteurs de croissance, il existe une grande variabilité des méthodes employées et des résultats de dosage (variabilité inter- et intra-méthode), ce qui nécessite une prudence particulière dans les comparaisons entre études et dans l'interprétation des résultats. Ce point est particulièrement important à prendre en compte dans les études regroupant et analysant les données individuelles issues de plusieurs études (centralisation des bases de données des études d'origine).

3 Présence de facteurs de croissance dans les aliments et devenir métabolique

Préambule

Les facteurs de croissance tels que l'EGF, les IGF-1 et -2, les TGF (TGF- β 1 et TGF- β 2), les FGF (FGF-1 et -2) sont présents chez de nombreuses espèces animales et ont les mêmes fonctions biologiques sur la croissance et le développement dans toutes les espèces. Ils sont présents dans le plasma, le lait, les œufs et la plupart des tissus animaux. L'interrogation des bases de données de protéines telles que la base Swiss Prot met en évidence un taux d'homologie > 92% entre la séquence primaire de l'IGF-1 humaine et celle de différentes espèces animales (chèvre, porc, cheval, poule, lapin saumon, turbot, esturgeon), indiquant ainsi que cette séquence est hautement conservée au cours de l'évolution. Le taux d'homologie atteint même les 100 % entre l'IGF bovin et humain (Annexe 5). Les facteurs de croissance présents dans les végétaux diffèrent par leurs structures et ne seront pas traités dans le présent rapport.

Les données sur la concentration des facteurs de croissance dans les différents produits animaux sont parcellaires et non standardisées en raison notamment des difficultés liées à leur dosage. Une revue récente (Frystyk *et al.*, 2010) insiste sur les principaux points critiques des méthodes immunochimiques de dosage des facteurs de croissance dans les fluides biologiques : l'extraction de la forme libre des facteurs de croissance, la standardisation des essais, l'interférence avec des molécules apparentées structurellement (IGF-1 versus IGF-2, taux d'homologie de 67 %), la stabilité des échantillons, etc. Ce dosage s'avère d'autant plus délicat que les matrices sont complexes. C'est le cas du lait et des produits laitiers (McGrath *et al.*, 2008). En effet, le lait est un fluide biologique hétérogène par sa composition. Il est composé de protéines, de lipides, de glucides (majoritairement lactose), de minéraux, de vitamines. Il est multiphasique car c'est une suspension colloïdale de micelles de caséines, une émulsion de globules gras et une solution de molécules solubles dont les protéines sériques, les minéraux, les facteurs de croissance, les vitamines et les hormones. La composition du lait diffère suivant l'espèce de mammifères, et au sein de l'espèce, suivant la race, le stade de lactation, le statut nutritionnel de l'animal et la saison.

Les facteurs de croissance sont des chaînes polypeptidiques plus ou moins structurées et donc plus ou moins sensibles aux conditions de transformation. La plupart des produits animaux est transformée avant consommation, par des traitements technologiques (cuisson, traitement thermique, extrusion, fractionnement, séchage, cristallisation, homogénéisation, actions enzymatiques...) qui peuvent dénaturer et/ou dégrader les facteurs de croissance. Plus de 98 % de la production du lait en France (environ 24 millions de tonnes) est transformée en divers produits laitiers : lait de consommation UHT (qui représente 97 % des ventes du lait de consommation en France), lait pasteurisé et stérilisé (3 % des ventes de lait), laits fermentés, fromages, crème et beurre (données CNIEL/SymphonyIRI 2010, présentées en annexe 6) (FranceAgrimer 2010)/(MAAPRAT 2008). Traduit en termes de consommation, environ 200 g de produits laitiers sont consommés en moyenne chaque jour, dont 86 g de lait, 82 g d'ultra-frais laitiers⁵ et 33 g de fromages, avec des variations en fonction du sexe, de l'âge, etc. Les données de consommation de lait et de produits laitiers ainsi que leur évolution entre les études INCA 1 et INCA 2 (Afssa/Credoc 1999 ; Afssa 2009) sont présentées en annexe 7.

Les nombreux évènements qui interviennent dans le processus de transformation, de formulation et de digestion des produits laitiers, entraînent des modifications de structure des facteurs de croissance et influencent leur biodisponibilité.

⁵ Yaourts, fromages blancs, petits-suisses, crème fraîche.

Point méthodologique

Dans la partie du rapport relative aux rôles physiologiques des facteurs de croissance, un des points clés identifiés concernait la détermination des concentrations sanguines de ces composés et la grande variabilité des valeurs obtenues selon les méthodes de dosage utilisées. En ce qui concerne la détermination des teneurs en facteurs de croissance du lait et des produits laitiers, s'ajoutent des difficultés inhérentes aux matrices alimentaires. Une mise au point de la technique de dosage pour chaque matrice est nécessaire. A la connaissance du GT, ce type de dosage n'est pas réalisé en routine par des laboratoires d'analyses d'aliments⁶. En outre, la mise au point des techniques de dosage pour une matrice donnée (c'est-à-dire un aliment donné, tel qu'il sera consommé) nécessite des travaux de recherche, notamment méthodologiques, dont la mise en œuvre n'était pas compatible avec l'intervalle de réalisation de cette expertise. Enfin, les résultats obtenus pourraient dépendre de la technique de dosage utilisée (Gauthier *et al.*, 2006 ; McGrath *et al.*, 2008).

Ainsi, dans le cadre de cette saisine, afin d'apporter des éléments de réponse à la question des teneurs en facteurs de croissance dans le lait et les produits laitiers, le GT s'est appuyé sur les données de la littérature disponibles, qui concernent essentiellement le lait. Il souligne toutefois que le développement et la mise au point des techniques de dosages dans diverses matrices alimentaires est déterminant et constitue ainsi une piste de recherche.

Les données relatives à la quantification des facteurs de croissance dans le lait cru et les produits laitiers, d'une part, à la digestion et l'absorption d'autre part, ont été obtenues à partir d'une analyse bibliographique des études disponibles. Les données relatives à la digestion et l'absorption des facteurs de croissance ont été obtenues à partir d'une analyse des quelques études disponibles chez l'Homme, et d'une synthèse des études réalisées sur des modèles animaux.

La question de l'impact des techniques de production animale sur la composition du lait en facteurs de croissance a été essentiellement abordée *via* l'audition de spécialistes de l'alimentation et de la production animales.

Par ailleurs, le CNIEL (Centre National Interprofessionnel de l'Économie Laitière) a été sollicité et reçu par le GT dans le cadre d'une audition afin d'identifier ses préoccupations et ses réflexions sur le sujet et de faire part d'éventuelles données, notamment de dosages de facteurs de croissance dans les produits laitiers et de ventes de lait. Les données jugées pertinentes pour la réflexion du GT sont présentées en Annexe 6.

3.1 Nature et teneurs des facteurs de croissance des laits et de leurs dérivés

Les facteurs de croissance sont des protéines contenues dans le lait. Les protéines laitières (présentes à hauteur d'environ 30-32 g/L de lait bovin) peuvent être classées en deux familles : les caséines (environ 80 % des protéines) et les protéines du lactosérum dites protéines solubles du lait (environ 20 %). Hormis ces deux classes de protéines, le lait contient une fraction mineure de composants d'origine protéique à l'état de trace (<0.01% des protéines totales du lait), parmi lesquels les facteurs de croissance.

Du fait de leur rôle essentiel dans la régulation et la différenciation de nombreux types cellulaires, la présence de facteurs de croissance dans le lait répond aux besoins à la fois d'immaturité physiologique de plusieurs organes à la naissance et de leur régulation au cours de la vie post-natale. Les premières études relatives à la détermination et à la quantification des facteurs de croissance dans le lait ont pu être réalisées dans le courant des années 80 grâce au développement de l'immunochimie moderne. Les facteurs de croissance déterminés dans le lait des mammifères sont l'EGF, les IGF-1 et -2, les TGF- β_1 et TGF- β_2 (Paraf *et al.*, 1991). La présence d'autres facteurs de croissance à de faibles concentrations a été décrite en particulier les FGFs (FGF-1 et -2) ainsi que le PDGF (Gauthier *et al.*, 2006), mais les données concernant ces facteurs de croissance sont moins nombreuses.

⁶ Le Laboratoire de sécurité des aliments de Maisons-Alfort, qui possède 3 mandats de référence de l'Union européenne dont celui portant sur le lait et les produits laitiers, a notamment été contacté. Ses domaines de compétence ne concernent pas les facteurs de croissance du lait, mais :

- la qualité sanitaire du lait cru au stade de la collecte (flore totale et cellules somatiques) ;
- les marqueurs de traitement thermique (pasteurisation) du lait et des produits laitiers, notamment l'activité de la phosphatase alcaline.

3.1.1 Caractéristiques structurales des facteurs de croissance présents dans le lait

3.1.1.1 IGF-1 et IGF-2

Le taux d'homologie entre l'IGF-1 bovin et humain est de 100 %. De ce fait, ces deux protéines ne peuvent être différenciées par les méthodes d'analyse biochimiques courantes car elles ont les mêmes propriétés physico-chimiques (masse moléculaire, point isoélectrique) et la même immunoréactivité (Honegger *et al.*, 1986). La majeure partie de l'IGF-1 dans le lait (85 à 90 %) est liée à des protéines sous la forme d'un complexe ternaire constitué de l'IGFBP (IGF binding protein) et d'une protéine ALS (acid labile subunit). Le reste est distribué sous forme libre ou sous forme d'un complexe binaire, IGF-IGFBP (Elfstrand *et al.*, 2002). Par ailleurs, il existe une forme tronquée à l'extrémité N-terminale d'IGF-1 qui conserve son activité en dépit d'une plus faible affinité pour l'IGFBP (Francis *et al.*, 1988). Quant à l'IGF-2 du lait bovin, son taux d'homologie avec l'IGF-2 humain de 95 % est lié à une substitution de trois acides aminés. De ce fait, l'IGF-2 bovin présente moins de 10 % de réactivité croisée avec l'IGF-2 humaine c'est-à-dire que moins de 10 % des déterminants antigéniques de la forme bovine sont capables de se combiner avec les anticorps de la forme humaine. Néanmoins l'IGF-2 bovin se fixe quand même sur le récepteur humain de l'IGF-2 avec une affinité à peu près équivalente. Il y a 67 % d'identité de séquence entre IGF-1 et IGF-2 pour ce qui concerne les formes humaines (Brzozowski *et al.*, 2002) et environ 60% entre les formes bovines.

3.1.1.2 EGF

Il existe 66 % d'homologie entre l'EGF bovin et humain (John *et al.*, 2004). La bétacelluline (BTC) est un autre facteur de croissance de la famille des EGF qui a été isolé du lait (Dunbar *et al.*, 1999). La BTC mature a une masse moléculaire de 32 kDa et possède 4 ponts disulfure. Un autre facteur de croissance apparenté à la famille des EGF a été isolé du lait bovin. Il s'agit de la lactadhérine associée à la matière grasse laitière, et ce facteur est encore appelé « milk fat globule EGF facteur 8 ». C'est une glycoprotéine constituée de 409 acides aminés. Sa masse moléculaire est de 47 kDa. Elle porte 2 domaines dont les structures primaires sont proches des EGF : les résidus en acides aminés de 1 à 40 et de 41 à 86 ont une forte homologie de structure avec successivement EGF-1 et EGF-2 (Andersen *et al.*, 2000 ; Zhou *et al.*, 2010).

3.1.1.3 TGF- β

Des 2 isoformes présents dans le lait, TGF- β 1 et TGF- β 2, le TGF- β 2 est la forme majoritaire dans le lait bovin. Cette protéine comporte 112 acides aminés. Elle est présente dans le lait sous forme d'un homodimère de masse moléculaire 25 kDa, qui possède neuf ponts disulfure dont huit intra-chaînes et un inter-chaînes, ce dernier reliant les deux monomères de TGF- β 2. Le TGF- β 2 d'origine bovine présente 100 % d'homologie avec la forme humaine.

3.1.2 Teneurs en facteurs de croissance des laits de vache, de chèvre, de brebis et de jument

La plupart des données quantitatives disponibles concerne les colostrums et les laits humains et bovins. Peu de données quantitatives sont disponibles pour les produits dérivés du lait. Néanmoins, à partir de ces quelques données, combinées aux effets décrits des traitements technologiques sur l'inactivation éventuelle (traitements thermiques essentiellement), aux interactions électrostatiques du fait du point isoélectrique (pI) alcalin de ces facteurs de croissance et à la connaissance de la répartition des composants du lait au cours de sa transformation technologique, une approche a été développée afin d'estimer les teneurs en certains facteurs de croissance dans les principaux produits laitiers consommés.

Le tableau 1, réalisé à partir de la revue de Gauthier *et al.* (2006) et d'articles publiés postérieurement, indique les teneurs en facteurs de croissance du lait bovin. A titre comparatif, les teneurs en facteurs de croissance du lait humain sont présentées dans le tableau en annexe 8.

Tableau 1 : Concentrations en facteurs de croissance dans le lait bovin – Adapté de Gauthier *et al.* (2006) et actualisé avec les données parues depuis 2006

Facteurs de croissance	Concentration dans le lait bovin (µg/L sauf mention contraire)	Méthode de dosage	Référence bibliographique
EGF	< 2	RRA	(Iacopetta <i>et al.</i> , 1992)
	84,3-111,2 ⁷	RIA	(Xiao <i>et al.</i> , 2002)
	155 (past ; com)	RRA	(Yagi <i>et al.</i> , 1986)
	~2 (past)	RRA	(Read <i>et al.</i> , 1985)
	<i>Plage de variations</i>	< 2-155	
Bétacelluline	1,9 (> 1 sem)	RIA	(Bastian <i>et al.</i> , 2001)
IGF-1	~75 (1 sem)	RIA	(Oda <i>et al.</i> , 1989)
	~7 (1 sem)	RIA	(Hadsell <i>et al.</i> , 1993)
	~5 (1,5 sem)	RIA	(Skaar <i>et al.</i> , 1991)
	~10 (2 sem)	RIA	(Vega <i>et al.</i> , 1991)
	4 (4 sem)	RIA	(Ontsouka <i>et al.</i> , 2003)
	~5 (7 sem)	RIA	(Vega <i>et al.</i> , 1991)
	~35 (8 sem)	RIA	(Campbell <i>et al.</i> , 1989)
	< 2 (> 1 sem)	TR-IMFA	(Sejrsen <i>et al.</i> , 2001)
	< 2 (> 2 sem)	?	(Blum <i>et al.</i> , 2000)
	4,1-5,2 (> 34 sem)	RIA	(Mc Guire <i>et al.</i> , 1992)
	3,4 (> 35 sem)	RIA	Prosser <i>et al.</i> , 1989)
	~ 3,4	RIA	(Prosser <i>et al.</i> , 1989)
	4,3	?	(Juskevich <i>et al.</i> , 1990)
	2,2 (0,8-3,5)	RIA	(Mielke <i>et al.</i> , 1990)
	4,3	RIA	(Collier <i>et al.</i> , 1991)
36,5 ± 8,4	RIA	(Kang <i>et al.</i> , 2006)	
2,73-3,12	?	(Vicini <i>et al.</i> , 2008)	
13,7 (past)	ELISA	(Ginjala <i>et al.</i> , 1998)	
<i>Plage de variations</i>	< 2 - 75		
IGF-2	~2 (1,5 sem)	RIA	(Skaar <i>et al.</i> , 1991)
	~ 6(2 sem)	RIA	(Vega <i>et al.</i> , 1991)
	2-3 (7 sem)	RIA	(Vega <i>et al.</i> , 1991)
	98-107(> 8 sem)	?	(Juskevich <i>et al.</i> , 1990)
	~ 6 (sem 1 à 49)	?	(Schams 1994)

⁷ en considérant une masse moléculaire d'EGF de 6,11 kDa

Facteurs de croissance	Concentration dans le lait bovin ($\mu\text{g/L}$ sauf mention contraire)	Méthode de dosage	Référence bibliographique
<i>Plage de variations</i>	~2 - 107		
TGF-α	~ 0,1	ELISA	(Chockalingam <i>et al.</i> , 2005)
TGF-β	4,3 (past ; AA)	BA	(Rogers <i>et al.</i> , 1996)
TGF-β1	3,35 \pm 0.49	ELISA	(Chockalingam <i>et al.</i> , 2005)
	0,64	ELISA	(Peroni <i>et al.</i> , 2009)
	0,30 (eb°)		
	0,25 (com ; past)		
	0,21 (com ; μ filt)		
	3,7 (past)	ELISA	(Ginjala <i>et al.</i> , 1998)
<i>Plage de variation</i>	0,21 – 3,7		
TGF-β2	22,36 \pm 3,78	ELISA	(Chockalingam <i>et al.</i> , 2005)
	38 (past)	ELISA	(Pakkanen 1998 ; Montoni <i>et al.</i> , 2009)
	0,5-3 (com; past)	ELISA	(Ozawa <i>et al.</i> , 2009)
	3,6 (ent; cru ou past)	ELISA	(Akbache <i>et al.</i> , 2011)
	1,9 (écr ; cru)		
	1,3 (écr; past)		
	1,5 (lactos)		
	0,3 (lactos ; past)		
	0 (UHT)		
<i>Plage de variation</i>	0-38		
FGF-1	0,02 basic FGF (lait)	?	(Gospodarowicz 1987)
FGF-2	0,5-1 (sem 1-49)	?	(Schams 1994)

Abréviations : RRA : Radioreceptor assay; RIA : Radioimmuno assay; ELISA : enzyme-linked immunoabsorbent assay; TR-IMFA : time-resolved immune-fluorescent assay; BA : Bioassay; past : lait pasteurisé ; ent : lait entier ; écr : lait écrémé ; μ filt : lait microfiltré ; lactos : fraction lactosérum ; c : lait du commerce ; AA : acid activated ; ng/mg : valeur exprimée en ng/mg de protéines

Le temps indiqué entre parenthèses correspond au temps depuis la parturition. Les teneurs, lorsque l'information est disponible, sont classées par ordre chronologique (zone grisée). La majorité des teneurs présentées concerne du lait cru sauf indication contraire. Pour le lait bovin, seules les teneurs des laits susceptibles d'être légalement collectés pour la filière laitière sont présentés, c'est-à-dire les laits collectés à

partir du 7^{ème} jour après la parturition⁸. Pour les autres teneurs mentionnées à titre indicatif dans le tableau 1, l'information relative au temps après la parturition n'était pas disponible.

Les larges variations constatées découlent du stade de lactation et de la parité. En effet, les teneurs en facteurs de croissance sont élevées au cours des premières heures de lactation et diminuent par la suite (Gauthier *et al.*, 2006). Par ailleurs, des teneurs en facteurs de croissance plus élevées ont été rapportées dans le lait des vaches multipares par rapport au lait des vaches primipares (Collier *et al.*, 1991 ; Gauthier *et al.*, 2006). Cependant, les méthodes de dosage employées peuvent être à l'origine de la variabilité des teneurs mesurées.

Un autre facteur de confusion pour ces déterminations provient de l'existence de réactions croisées entre les molécules lors des dosages immunochimiques (RIA, ELISA). C'est notamment le cas pour le dosage de l'EGF pour lequel les concentrations déterminées doivent être prises avec une certaine réserve en raison de la présence de la bêta-celluline dans le lait. Celle-ci fait partie de la famille des EGF et leur est donc apparentée par sa séquence. Aucun transcrite de l'EGF n'ayant été retrouvé dans le lait bovin, les valeurs déterminées en EGF dans ce lait seraient liées à la présence de bêta-celluline. De ce fait la présence de l'EGF dans le lait bovin reste encore une question ouverte (Blum *et al.*, 2008).

Les données relatives aux teneurs des autres laits et produits dérivés consommés par l'Homme sont parcellaires. Une étude sur le lait de jument a rapporté une teneur de l'ordre de 11 µg.L⁻¹ en IGF-1 (Hess-Dudan *et al.*, 1994). Rosi & Rapetti (2004) ont par ailleurs dosé l'IGF-1 dans du lait de chèvre en milieu de lactation. La concentration d'IGF-1 mesurée diffère en fonction du moment de la traite et est égale à 4,71 µg/L dans un lait du soir et 13,11 µg/L dans un lait du matin.

Le colostrum des animaux domestiques est peu consommé par l'Homme, à l'état liquide, sauf dans plusieurs régions méditerranéennes (Corse, Sardaigne notamment) où la consommation, à la ferme, après chauffage à l'ébullition, des colostrums de brebis et de chèvre est une tradition. Par contre, la production de colostrum bovin sous forme de poudre est en forte croissance (production mondiale estimée à 600 T/an en 2001 (Scammell, 2001) en raison de son utilisation dans des produits destinés aux enfants immuno-déprimés ou aux athlètes de haut niveau (Scammell 2001 ; Piot *et al.*, 2004).

3.1.3 Impact des techniques de production animale sur les teneurs du lait en facteurs de croissance

La vache étant un des rares mammifères à ne pas connaître d'ancestrus⁹ durant la lactation, les phases de lactation et de gestation sont largement superposées. Dans la plupart des élevages, un an sépare deux mises-bas consécutives. Une vache connaît en moyenne 2,5 cycles de gestation/lactation avant d'être mise en réforme. Après la mise-bas, la production de lait augmente jusqu'à un pic de lactation situé entre 50 et 100 jours après la mise bas. Le volume quotidien de lait produit diminue ensuite jusqu'au tarissement de la vache (environ 300 jours après la mise bas).

Les taux protéique (g de protéines/litre de lait) et butyreux (g de lipides/litre de lait) évoluent au cours de la période de lactation. Ils connaissent une évolution opposée au volume de lait produit (phénomène de dilution) et atteignent ainsi un minimum au moment du pic de production (Schutz *et al.*, 1990). Des variations saisonnières liées notamment au type d'alimentation sont également constatées. Toutefois, le lait de grande distribution disponible sur le marché est un lait de mélange dont la composition varie peu. La teneur en lipides est standardisée, le lait entier contenant environ 36 g/L de lipides (CNIEL, 2009).

Les dosages de facteurs de croissance dans le lait ne constituent pas des dosages de routine dans les élevages. Peu de données sont ainsi disponibles sur l'effet des techniques de production animale sur la teneur du lait en ces molécules.

L'effet de la sélection génétique sur les teneurs en facteurs de croissance n'a pas été exploré. L'effort de sélection actuel porte d'une part sur la productivité, elle-même calculée sur la base du taux protéique, d'autre part sur les caractères fonctionnels des animaux (résistance aux mammites, fertilité, morphologie, etc.).

⁸ En effet, d'après le décret du 25 mars 1924 modifié par le décret du 4 janvier 1971, « ne peut être considéré comme lait propre à la consommation humaine [...] le lait provenant d'une traite opérée moins de sept jours après la part, et, d'une manière générale, le lait contenant du colostrum »

⁹ ancestrus : absence d'ovulation

Quelques données existent sur l'effet de l'administration aux vaches d'hormones de croissance (*recombinant bovine somatotropin rBST*). Cette pratique visant à accroître le volume de lait produit n'est pas autorisée dans de nombreux pays (U.E., Canada, Australie, Nouvelle Zélande, Japon) mais est autorisée aux USA. Toutefois, il existe une certaine diminution de son utilisation aujourd'hui. Elle augmenterait la teneur en IGF-1 dans le sérum sanguin bovin de 11 % (Moulton 2008). Il en découlerait une augmentation significative de la teneur en IGF-1 du lait produit (Prosser *et al.*, 1989 ; Mielke *et al.*, 1990 ; McGuire *et al.*, 1992 ; Zhao *et al.*, 1994), mais cet accroissement (+ 0,2 à + 0,5 µg/L dans l'étude Zhao *et al.* (1994) ; de + 2,1 à + 4,7 µg/L dans l'étude de McGuire *et al.* (1992) ; + 8,9 µg/l dans l'étude de Prosser *et al.* (1989) ; + 1,6 µg/L dans l'étude de Mielke *et al.* (1990)) reste dans la gamme de variation des teneurs en IGF-1 du lait de vaches non traitées (Collier *et al.*, 1991 ; Zhao *et al.*, 1994). De plus, l'effet de l'hormone de croissance, ou rBST, sur la teneur du lait en IGF-1 pourrait être dépendant à la fois du statut nutritionnel de la vache (McGuire *et al.*, 1992) et du mode d'administration (injection quotidienne ou libération prolongée) (Zhao *et al.*, 1994). Enfin, une étude compare les teneurs en hormone de croissance bovine et d'IGF-1 dans des laits issus d'élevages conventionnels, biologiques ou d'élevages n'utilisant pas d'hormone de croissance bovine. Elle conclut à l'absence de différence significative de la teneur d'IGF-1 entre les laits conventionnels (3,12 ng/mL) et issus d'élevages n'utilisant pas d'hormone de croissance bovine (3,04 ng/mL), tandis que le lait issu d'élevage biologique (2,73 ng/mL) montre des teneurs significativement plus faibles (de 14 et 11 % respectivement) que les deux autres laits (Vicini *et al.*, 2008).

3.1.4 Effets des traitements technologiques sur les teneurs en facteurs de croissance des laits et dérivés laitiers

Les données présentées dans les deux parties précédentes (§ 3.1.2 et § 3.1.3) concernent essentiellement des dosages réalisés sur des laits crus. Or, comme précisé précédemment, plus de 98 % de la production du lait en France sont transformés en divers produits (MAAPTRAT, 2010). Cette partie est ainsi consacrée à l'étude des effets des traitements technologiques sur les teneurs en facteurs de croissance dans les produits laitiers.

Les données de la littérature concernant les teneurs en facteurs de croissance dans les produits laitiers sont peu nombreuses.

Face à la multiplicité des opérations unitaires de transformation mises en œuvre dans l'industrie laitière, la détermination de la teneur des facteurs de croissance dans les produits laitiers mis à la disposition des consommateurs est relativement complexe. Ainsi, les seules approches possibles d'estimation des teneurs en facteurs de croissance concernent :

- une mesure directe dans les produits laitiers (laits pasteurisés, UHT, laits fermentés dont yaourt) soumis à des traitements simples (traitement thermique de conservation ou fermentation lactique par exemple) ; les données disponibles dans la littérature à ce sujet sont peu nombreuses ;
 - une détermination indirecte pour certains produits dérivés, basée sur des calculs intégrant des mesures dans les matières premières d'une part, dans les co-produits résultant de la transformation d'autre part ; par exemple, la détermination de la teneur en facteurs de croissance dans le lait, d'une part, et le lactosérum, d'autre part, peut permettre de calculer la teneur dans un produit fini tel que le fromage.
- Des illustrations de ces approches sont rapportées ci-après.

3.1.4.1 Effets sur les teneurs en IGF-1

Ce facteur de croissance n'est pas dénaturé par les traitements de pasteurisation HTST (high temperature short time) (72°C – 20 s) ou de pasteurisation basse (63°C – 30 min). Cette stabilité thermique pourrait trouver son origine dans la rigidité moléculaire découlant du nombre de ponts disulfure (3 pour IGF-1) de la molécule. Yun *et al.* (2007) montrent qu'un traitement thermique à 90 °C pendant 90 minutes dénature 90 % des IGF-1 présents dans le lait. Par ailleurs, l'IGF-1 n'est pas détecté (limite de détection : $\leq 1 \text{ ng.mL}^{-1}$) dans le lait UHT (145°C - 4s) et dans les préparations pour nourrissons (Collier *et al.*, 1991 ; Kang *et al.*, 2006 ; Yun *et al.*, 2007). Kang *et al.* (2006) ont également étudié l'effet du traitement thermique inhérent à la déshydratation en tour d'atomisation sur cette molécule. Les déterminations sont réalisées sur le lait cru entier mis en œuvre, le concentré par évaporation et la poudre finale reconstituée. Les teneurs dans ces produits sont respectivement de 47,2 ng.mL⁻¹, 69,5 ng.mL⁻¹ et 42,5 ng.mL⁻¹. La valeur trouvée pour le

concentré n'est pas en adéquation avec les deux autres résultats. En effet, sur la base des teneurs en substance sèche de 120 g.L⁻¹ pour le lait cru et de 450 g.L⁻¹ pour le concentré indiquées par les auteurs, la teneur en IGF-1 du lait concentré devrait être de $47,2 \times (450 / 120) = 177 \text{ ng.L}^{-1}$ du fait de la non dénaturation constatée au niveau de la poudre reconstituée. Cette différence peut être expliquée par la difficulté de doser l'IGF-1 dans des matrices laitières concentrées en protéines. Par ailleurs, dans cette même étude (Kang *et al.*, 2006), les auteurs observent une diminution de plus de 83 % de la teneur en IGF-1 du lait au cours de la biotransformation du lactose en acide lactique. Ces résultats sont en faveur d'une faible teneur en IGF-1 dans les laits fermentés ainsi que l'ensemble des fromages mais nécessitent d'être confirmés.

3.1.4.2 Effets sur les teneurs en EGF

D'après l'étude de Yagi *et al.* (1986), la pasteurisation du lait entraîne une diminution de l'ordre de 50 % des teneurs en EGF. Cette molécule n'est plus détectée dans les préparations pour nourrissons et les préparations de suite. Par ailleurs, EGF ne résiste pas au traitement de stérilisation (121°C – 15 min).

3.1.4.3 Effets sur les teneurs en TGF-β

Peroni *et al.* (2009) ont montré que la teneur en TGF-β₁ du lait était significativement diminuée (environ de 50 %) après ébullition. Par ailleurs, Akbache *et al.* (2011) ont montré que la concentration de TGF-β₂ était plus élevée dans du lait entier que dans du lait écrémé (3,6 contre 1,9 µg/L, respectivement). Dans cette étude, la pasteurisation du lait entier est sans effet sur la concentration en TGF-β₂. Enfin, Ollikainen *et al.* (2011) montrent que TGF-β₂ n'est dégradé qu'à partir de 135 °C (pendant 15 secondes), tandis que des températures inférieures (jusqu'à 90 °C) entraîneraient une activation de ce facteur de croissance.

Le nombre de publications concernant la détermination directe de TGF-β dans le lait et ses dérivés étant limité, les données faisant l'objet du paragraphe suivant, présentées à titre indicatif, résultent de déterminations indirectes basées sur des calculs intégrant des mesures dans les matières premières d'une part, et dans les produits dérivés résultant de la transformation d'autre part. Ce calcul s'appuie sur des hypothèses, pour chaque catégorie de fromages et pour chaque procédé de fabrication de rendements connus, des technologies mises en œuvre, suivies d'hypothèses quant à la non utilisation de ces molécules par l'écosystème d'affinage.

Les estimations ci-dessous résultent de dosages effectués par une méthode ELISA (Bourtourault, Fauquant et Maubois, résultats non publiés, 2005 et 2009) sur des laits et lactosérums de fromageries. Elles ont été réalisées en considérant une teneur en TGF-β mesurée du lait de consommation de 35 µg.kg⁻¹. Compte tenu notamment du nombre élevé de ponts disulfure de cette molécule (9 ponts), elle a été considérée comme étant thermostable. Ainsi, la teneur en TGF-β mesurée dans le lait de consommation a été considérée similaire dans le lait cru, le lait pasteurisé (72°C – 20 s) et le lait UHT (145°C – 4 s).

Ces calculs sont réalisés pour différents produits laitiers : laits fermentés, beurres, crèmes, poudres de lait. Les caractéristiques des différents ingrédients mis en œuvre ainsi que les grandes lignes des étapes des procédés de fabrication sont présentées ci-dessous. L'annexe 9 présente ces données ainsi que les calculs de façon détaillée.

- *Laits fermentés* : la majeure partie de ces produits est issue de laits enrichis en substance sèche à hauteur de 10 % par addition de poudre de lait « medium heat », c'est-à-dire résultant de lait relativement peu chauffé au cours des opérations de concentration par évaporation sous vide partiel et d'atomisation¹⁰.
- *Crèmes* : la teneur en TGF-β des crèmes de consommation est inversement proportionnelle à leur teneur en matière grasse.
- *Beurre* : du fait de sa composition (16 % d'eau, 2 % de lait écrémé et 82 % de matière grasse), la teneur en TGF-β du beurre est inférieure aux seuils de détection des méthodes existantes.
- *Poudres de lait* : la teneur en TGF-β dépend du type de lait, (poudre de lait écrémé ou poudre de lait dite grasse). La majorité des laits en poudre commercialisés provient de lait écrémé et peut être issue d'un traitement « low heat » ou « medium heat ».
- *Fromages* : le calcul intègre les teneurs mesurées de TGF-β dans le lait et le lactosérum, le nombre de kg de lait pour obtenir un kg de fromage et les caractéristiques du procédé de fabrication (fromages à

¹⁰ FAO (1998). Le lait et les produits laitiers dans la nutrition humaine <http://www.fao.org/docrep/T4280F/T4280F0b.htm>

pâte fraîche, molle ou cuite). Du fait de son point isoélectrique (pI) élevé (7,7) (Gauthier *et al.*, 2006), le TGF- β est lié par des liaisons électrostatiques avec les micelles de caséines. Ces interactions sont accrues par le traitement de pasteurisation du lait. Le relarguage du TGF- β dans le lactosérum d'égouttage dépend du traitement thermique du lait de fabrication et de la cinétique d'abaissement du pH. Ce relarguage est quasi-total dans le cas des fromages au lait cru au pH de 4,6. Par contre, les valeurs de TGF- β déterminées sur lactosérum issu de lait pasteurisé sont nettement inférieures.

A partir de ces différentes estimations, il peut être dressé le tableau 2 suivant présentant les résultats des déterminations indirectes de la teneur en TGF- β des produits laitiers.

Tableau 2 : Estimation indirecte des teneurs en TGF- β

Produits	TGF- β ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	Portion usuelle ¹¹	TGF- β par portion (μg)
Laits liquides	35	250 mL	8,8
Laits fermentés	38,5	125 g	4,8
Fromages à pâte fraîche	67	30 g	2,01
Fromages à pâte molle	218	30 g	6,5
Fromages à pâte pressée cuite	342	30 g	10,3
Crème (exemple pour 30% MG)	24,5	8 g	0,2
Beurre	-	16 g	-

Par ailleurs, le lactosérum est un produit dérivé de la fabrication fromagère qui peut être valorisé. Des poudres de concentrés et d'isolats de lactosérum sont par exemple utilisées dans les préparations pour nourrissons et les préparations de suite (ajustement du rapport protéines sériques / caséine qui est de 20/80 dans le lait de vache et 60/40 dans le lait humain (Jensen 1995)) et dans les aliments dits hyperprotéinés (régimes amaigrissants et alimentation des sportifs). En raison des liaisons électrostatiques avec la caséine micellaire, la teneur en TGF- β de ces poudres de protéines sériques varie avec le processus de fabrication fromagère propre à chaque entreprise. Les teneurs en TGF- β des poudres de concentrés et d'isolats rapportées ici ne concernent pas les lactosérums issus de la fabrication fromagère mais ceux obtenus à partir de microfiltrat 0,1 μm de lait. Les déterminations ont été effectuées (Barachon, communication personnelle) sur deux variétés d'isolats en poudre, l'une à 77 % de protéines, teneurs moyennes (n = 3) variant entre 0,74 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ et 1,71 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, l'autre à 90 % de protéines (n = 3), teneur moyenne 0,94 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$.

3.1.4.4 Tableau de synthèse de l'effet des traitements technologiques sur les teneurs en facteurs de croissance

Pour résumer, le tableau suivant récapitule les données provenant des mesures directes des teneurs en facteurs de croissance du lait ayant subi divers traitements technologiques.

¹¹ Le terme portion usuelle est défini d'après le Guide alimentaire pour tous PNNS (2001). Guide alimentaire pour tous – La santé vient en mangeant et les recommandations du groupe d'étude des marchés restauration collective et nutrition (GEMRCN) – recommandations Nutrition Juillet 2011

Tableau 3 : Concentration en facteurs de croissance dans le lait avant et après traitement technologique.

	Sans traitement (µg/L)	Traitement de type pasteurisation (µg/L)	Ébullition (µg/L)	Traitement de type UHT (µg/L)	Micro-filtration (µg/L)	Fermentation lactique (µg/L)	Préparations pour nourrissons (µg/L)	Réf
EGF	324 (lait cru à 3j postpartum)	155 (lait du commerce)					< 0,2, limite de détection	Yagi <i>et al.</i> , 1986
IGF	36,5 ± 8,4	20,1 ± 5,0 (75°C, 15 min)		< 1, limite de détection (121 ° C, 15 min)		5,0 ± 2,2 (pH final = 4,06)		Kang <i>et al.</i> , 2006
	3,7	5,2		<0,3, limite de détection				Collier <i>et al.</i> , 1991
TGF-β1	0,64 ± 0,05	0,25 ± 0,04 (lait du commerce)	0,30 ± 0,05		0,21 ± 0,03		< 0,03, limite de détection	Peroni <i>et al.</i> , 2009
TGF-β2	3,6 (lait entier)	3,6 (lait entier)						Akbache <i>et al.</i> , 2011
	1,9 (lait écrémé)	1,3 (lait écrémé)						
	43,1 ± 3,5	37 ± 3,2 (15 sec, 90 °C)		≈ 15,5 (15 sec, 135 °C)				Ollikainen <i>et al.</i> , 2011

Points clés :

- Les facteurs de croissance (IGF, EGF, TGF, FGF, etc.) sont présents chez de nombreuses espèces animales, dans la plupart des tissus.
- Une mise au point des techniques de dosage de ces facteurs de croissance est nécessaire pour chaque matrice alimentaire. Le dosage des teneurs en facteurs de croissance le plus couramment réalisé concerne le lait.
- Les teneurs en facteurs de croissance du lait et du colostrum bovins¹² sont relativement bien documentées, notamment les teneurs en IGF, EGF et TGF, qui ont été particulièrement étudiées. Ces teneurs sont très élevées dans le colostrum et le lait au cours des premiers jours après la parturition et s'effondrent rapidement par la suite. Le lait provenant d'une traite opérée moins de 7 jours après la parturition et, d'une manière générale, le lait contenant du colostrum ne peut être réglementairement collecté en vue d'une utilisation en tant que « lait » pour la filière laitière¹³.
- S'il existe une variabilité des teneurs en facteurs de croissance dans le lait en fonction des conditions d'élevage, les pratiques de collecte, en particulier le mélange des laits, entraînent un lissage de ces teneurs.
- Les données concernant les teneurs en facteurs de croissance des produits dérivés du lait et du lait des autres espèces consommés par l'Homme sont très parcellaires. Les données disponibles dans la littérature ne concernent que quelques étapes isolées des processus de transformations

¹² Il en est de même pour le colostrum et le lait humains.

¹³ Le colostrum bovin peut faire l'objet de collectes spécifiques en vue de son utilisation pour certains marchés de niche (aliments pour sportifs, etc.).

technologiques (traitement UHT ou fermentation du lait par exemple), ce qui explique que les teneurs en facteurs de croissance dans les produits dérivés sont essentiellement des estimations calculées.

- Plus de 98 % de la production du lait en France est transformée : lait de consommation UHT -qui représente 97 % des ventes du lait de consommation en France-, lait pasteurisé et stérilisé, laits fermentés (dont yaourts), fromages, crème et beurre. Pour obtenir ces divers produits, le lait cru subit de nombreuses transformations technologiques conduisant à une réduction des teneurs en facteurs de croissance ; c'est notamment le cas du lait UHT, dans lequel IGF-1 n'est plus détecté après traitement thermique. Les effets des traitements successifs sur les teneurs en facteurs de croissance sont cumulatifs.

- Pour les autres produits d'origine animale (viande, poisson, œuf), les données sont encore plus parcellaires.

- La détermination de la composition en facteurs de croissance des produits laitiers est incomplète, qualitativement et quantitativement. Cependant, les données disponibles suggèrent que les teneurs en facteurs de croissance dans les produits laitiers tels que consommés sont beaucoup plus faibles que :

- les teneurs initialement présentes dans le lait cru ;
- les quantités circulantes chez l'Homme (*cf. chapitre 2*).

3.2 Modalités d'absorption et de digestion et biodisponibilité des facteurs de croissance

Les études cliniques portant sur la digestion et le rôle biologique des facteurs de croissance sont très limitées. En revanche, les travaux expérimentaux chez l'animal sont nombreux. Ils apportent des éléments d'éclairage sur le devenir métabolique des facteurs de croissance ingérés et mettent en évidence des propriétés physiologiques importantes pour l'EGF et les IGFs dans la croissance et la maturation fonctionnelle du tractus gastro-intestinal. Le tableau d'extraction de données est présenté en annexe 10.

3.2.1 Données expérimentales

De nombreux travaux se sont intéressés à l'absorption des facteurs de croissance, essentiellement EGF et IGFs, au niveau de l'intestin grêle. Ces composés sont absorbés par l'intestin grêle sous des formes capables de lier des IGFBP ou des récepteurs au cours de la période néonatale. Ceci a été bien établi pour l'EGF et les IGFs chez le rat nourrisson et le porcelet (Rao *et al.*, 1991 ; Philipps *et al.*, 1995 ; Xu *et al.*, 1996 ; Philipps *et al.*, 2002). Dans ces différentes études, une partie de l'EGF ou des IGFs instillés dans la lumière gastro-intestinale se retrouve localisée dans les muqueuses gastrique, jéjunale et iléale (Rao *et al.*, 1991 ; Philipps *et al.*, 1995). L'EGF est retrouvé intact dans l'estomac des rats nouveau-nés, et partiellement hydrolysé dans la lumière jéjunale (Rao *et al.*, 1991). Des IGF-1 ou -2 intacts ne sont pas retrouvés dans la circulation et dans les tissus autres que digestifs chez des rats nourrissons âgés de 10 jours (Philipps *et al.*, 1995), alors que de l'IGF-1 radio-marqué capable de lier des IGFbps a été détecté dans le sang de porcelets âgés de 1 et 3 jours (Xu *et al.*, 1996). Chez le porcelet de moins de 1 jour, 8 % de la radioactivité administrée, correspondant à de l'IGF-1 radiomarqué, sont retrouvés dans le sang, 4 heures après administration orale d'environ 100 ng d'IGF-1, dont entre 3 et 5 % sont immunoprécipitables. Les auteurs estiment la contribution de l'IGF-1 administré au pool circulant à 0,025%. Ils soulignent qu'il s'agit toutefois d'une valeur minimale, les mesures ayant été réalisées 4 h après l'administration orale. (Donovan *et al.*, 1997). Une expérience chez le rat nourrisson montre que le transport transépithélial de l'IGF-1 dans la muqueuse jéjunale est non saturable, donc récepteur-indépendant (Philipps *et al.*, 2002).

Si, au cours de la période néonatale, les fonctions digestives sont encore immatures et l'hydrolyse gastro-intestinale des peptides reste faible, la maturation des fonctions digestives a lieu progressivement après la

naissance chez tous les mammifères. Elle évolue parallèlement aux changements alimentaires, l'animal passant progressivement d'une alimentation exclusivement lactée à une alimentation diversifiée. La digestion intraluminaire de l'IGF-1 augmente après le sevrage. En présence de liquide intraluminal prélevé dans l'intestin grêle, on observe une dégradation de 15 % de l'IGF-1 chez le porcelet et de 55 % chez le porc adulte (Shen *et al.*, 2000). En présence de suc gastrique humain et à pH < 4, l'EGF recombinant humain, ainsi que TGF- α , subissent un clivage protéolytique conduisant à des peptides 2 à 5 fois moins actifs que les formes natives (Playford *et al.*, 1995 ; Marchbank *et al.*, 2002). Chez le rat adulte, l'IGF-1 subit une protéolyse rapide dans la lumière de l'intestin grêle (Xian *et al.*, 1995 ; Kimura *et al.*, 1997). Par ailleurs, suite à l'administration oro-gastrique d'IGF-1 radiomarqué, jusqu'à 20 % de la radioactivité mesurée dans le plasma correspond à de l'IGF-1 capable de lier des IGFBPs chez des porcelets nouveau-nés, contre 10 % chez le porcelet de 3 jours suggérant une diminution de l'absorption intestinale d'IGF-1 (Xu *et al.*, 1996).

A l'exception d'une étude (Philipps *et al.*, 1995), la plupart de ces études expérimentales ont été conduites avec des instillations intraluminaires directes d'EGF ou d'IGF, en dehors de tout contexte alimentaire. Ces données sont donc difficilement interprétables pour connaître le devenir intraluminaire et l'absorption des facteurs de croissance lorsqu'ils sont dans une matrice alimentaire telle que le lait. Or il a été clairement démontré que certains constituants du lait (caséine par exemple) peuvent exercer un effet protecteur sur l'EGF (Playford *et al.*, 1993 ; Rao *et al.*, 1998) et sur l'IGF-1 (Xian *et al.*, 1995 ; Kimura *et al.*, 1997), limitant ainsi leur protéolyse gastro-intestinale. Une étude (Rao *et al.*, 1993) a mis en évidence la présence, dans le lait de rate, d'inhibiteurs de protéases protégeant ainsi l'EGF et l'IGF-1 et -2 d'une hydrolyse intraluminaire. Ceci pourrait augmenter la biodisponibilité des facteurs de croissance du lait et permettre leur transfert dans la circulation générale.

3.2.2 Données provenant d'études réalisées chez l'Homme

L'absorption des facteurs de croissance chez l'Homme a été très peu étudiée.

Dans une étude contrôlée chez le jeune adulte sportif (Mero *et al.*, 2002), 19 participants ont reçu du colostrum bovin et 11 participants (témoins) ont reçu des maltodextrines. Les résultats montrent que :

- l'administration orale de colostrum bovin (20 g/j en 4 prises contenant au total 74 μ g d'IGF-1) pendant 14 jours fait augmenter les concentrations sériques d'IGF-1 (+ 17 %).
- l'administration orale d'IGF-1 recombinante marquée à l'iode 123 (quantité d'IGF-1 non précisée dans l'étude) entraîne une radioactivité plasmatique maximale à 60 minutes. Néanmoins seul un petit pic (4 % de la radioactivité totale) est noté dans des fragments de masse moléculaire de 40 à 90 kDa, la majeure partie (96 %) de la radioactivité se retrouvant dans des fragments de faible masse moléculaire (< 1 kDa). Pour rappel, l'IGF-1 est un polypeptide de 7,5 kDa et une grande partie de l'IGF-1 sanguin circule sous la forme d'un complexe protéique ternaire de 150 kDa (IGF-1 + IGFBP-3 + ALS) ou binaire (IGF-1 + IGFBP). Par ailleurs, la concentration sanguine d'IGF-1 totale n'est pas modifiée par l'administration orale d'IGF-1 radiomarqué.

Ainsi, ces résultats suggèrent fortement que la très grande majorité de l'IGF-1 exogène est dégradée dans la lumière digestive et que seule une minime partie (estimée à moins de 4 %) passe de façon intacte la barrière intestinale et le foie. L'augmentation de la concentration d'IGF-1 constatée dans cette étude suite à l'ingestion de colostrum est donc indirecte, par stimulation de la sécrétion endogène. Cette augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 suite à l'ingestion de colostrum n'est cependant pas observée dans toutes les études. Dans une étude de 4 semaines chez 9 sujets recevant 60 g/j de colostrum bovin, on n'observe pas de modification de la concentration sanguine d'IGF-1 (Kuipers *et al.*, 2002). Par ailleurs, dans une étude de 1 mois chez 60 prématurés examinant les effets de l'administration entérale d'une préparation pour nourrissons supplémentée en IGF-1 (10 μ g/100 mL) par rapport à une préparation standard non supplémentée, on n'observe pas de différence significative dans la concentration sanguine en IGF-1 entre les deux groupes (Corpeleijn *et al.*, 2008).

Ces résultats sont en cohérence avec l'approche de la FAO¹⁴ (1998) qui estime que la plupart des hormones contenues dans le lait est détruite dans le tube digestif chez l'Homme ; leur activité biologique est considérée comme nulle.

¹⁴ FAO (1998). Le lait et les produits laitiers dans la nutrition humaine <http://www.fao.org/docrep/T4280F/T4280F06.htm#TABLEAU 29>

Points clés :

- De nombreux résultats relatifs aux modalités d'absorption et de digestion ont été obtenus chez l'animal, essentiellement chez le rat et le porc, espèces dont le système digestif est proche de celui de l'Homme. Toutefois, ces résultats sont à considérer avec prudence dans le cadre de cette saisine, dans la mesure où les études n'ont pas été réalisées dans des conditions physiologiques ou nutritionnelles (doses élevées et modes d'administration ne reflétant pas les conditions habituelles d'alimentation). La majorité des études réalisées chez l'animal a porté sur l'EGF et les IGFs, le devenir métabolique des autres facteurs de croissance n'ayant été que très peu étudié :

- Chez l'animal nouveau-né, en raison de l'immaturation de ses fonctions digestives, les facteurs de croissance traversent la muqueuse intestinale et des formes capables de lier des IGFBPs et des récepteurs sont détectées dans la circulation sanguine et certains organes.

- Chez l'animal adulte, les protéases digestives dégradent une grande partie de ces composés et la barrière intestinale limite leur absorption passive. On ne dispose pas de données précises sur leur absorption active.

- Il n'existe pas chez l'Homme d'études portant sur les processus de digestion et d'absorption des facteurs de croissance dans un contexte alimentaire. Les rares études disponibles analysent l'effet de doses susceptibles d'être apportées par la consommation d'environ 1 L de lait cru, sur la concentration sanguine d'IGF-1 totale. Elles ne mettent pas en évidence d'augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 liée à un apport exogène d'IGF-1.

3.3 Effet des facteurs de croissance sur le tractus intestinal

3.3.1 Effets de l'IGF sur le tractus intestinal

Comme décrit dans le chapitre 2, les IGFs ont la capacité de former des complexes de haute affinité avec les IGFBPs. Ces IGFBPs, dont il existe six isoformes, modulent l'activité biologique des IGFs en les protégeant de la protéolyse, prolongeant ainsi leur demi-vie et leur capacité de liaison et d'interaction avec les tissus cibles. Les IGFBP-2 et 3 sont présentes dans le colostrum des bovins et leurs concentrations diminuent fortement 3 jours après la parturition (Sejrsen *et al.*, 2001). Le lait humain contient une protéase qui clive spécifiquement l'IGFBP-2 (Elmlinger *et al.*, 1999). Cette protéase n'est présente qu'au cours des quatre premières semaines de lactation et pourrait ainsi accroître la biodisponibilité des IGF, et favoriser ainsi la maturation morphologique et fonctionnelle gastro-intestinale.

L'IGF-1 du lait stimule la maturation des fonctions digestives intestinales chez le rat nouveau-né. En effet, l'administration orale d'IGF-1 (1 µg/j) pendant 3 à 6 jours à des rats nouveau-nés provoque une stimulation de l'activité des hydrolases associées à la bordure en brosse des entérocytes (maltase, lactase et aminopeptidase) dans la muqueuse intestinale (Young *et al.*, 1990 ; Ma *et al.*, 1997). Par ailleurs, des études réalisées avec des porcelets nouveau-nés recevant pendant 24 h une alimentation entérale exclusive à base de lait additionné ou non d'IGF-1 ou d'IGF-2 (2 µg/mL) montrent que l'IGF induit une stimulation de la prolifération cellulaire dans les cryptes intestinales, une augmentation de la masse du pancréas ainsi que de son contenu en ADN (Xu *et al.*, 1994). Ces études ont été confirmées avec des administrations d'IGF sur des durées plus longues (4 et 14 jours), qui ont montré également une augmentation de la hauteur des villosités intestinales, ainsi qu'une augmentation de l'activité des hydrolases intestinales (Burrin *et al.*, 1996 ; Houle *et al.*, 1997).

Chez le rat adulte, l'instillation intraluminaire d'IGF-1 (44, 111, ou 278 µg/jour) pendant 14 jours entraîne une augmentation significative et dose-dépendante de la masse et de la longueur de l'intestin grêle, ainsi que de la profondeur des cryptes et la hauteur des villosités intestinales (Steeb *et al.*, 1994). Des résultats similaires sont obtenus après instillation directe d'IGF-1 dans la lumière intestinale (240 µg/j) pendant 7 jours dans l'intestin résiduel après résection de 80 % de l'intestin grêle (Lemmey *et al.*, 1991).

Les récepteurs R1 et R2 de l'IGF sont présents dans les cellules épithéliales intestinales et leur expression est 4 fois plus élevée dans les cryptes que dans les villosités. L'affinité de l'IGF-1 pour son récepteur est

plus importante au niveau du côlon que du grêle (Laburthe *et al.*, 1988). Par ailleurs, le niveau d'expression d'IGF-1 et de ses récepteurs au niveau intestinal chez le rat est modulé par le statut nutritionnel (diminution par le jeûne et augmentation par la réalimentation) (Ziegler *et al.*, 1995).

Chez l'Homme, une étude prospective réalisée pendant le premier mois de vie chez 60 enfants prématurés de moins de 1250 g, nourris par une formule entérale enrichie en IGF-1 (10 µg/100 mL soit 2 fois la concentration du colostrum humain) n'a pas mis en évidence de différence significative au niveau de la prise de poids, de la vitesse de croissance et de la maturation intestinale entre le groupe expérimental et le groupe témoin. En revanche, la perméabilité intestinale est transitoirement diminuée chez les enfants recevant la formule enrichie en IGF-1 (Corpeleijn *et al.*, 2008).

3.3.2 Effets de l'EGF sur le tractus intestinal

Chez l'adulte, l'EGF est sécrété par les glandes sous-maxillaires et les glandes de Brünner au niveau du duodénum (Olsen *et al.*, 1984 ; Konturek *et al.*, 1989). La synthèse endogène d'EGF chez l'animal nouveau-né est négligeable et chez le nourrisson, le colostrum et le lait constituent ainsi les principales sources d'EGF (Koldovsky *et al.*, 1987 ; Popliker *et al.*, 1987).

Les récepteurs de l'EGF ont été localisés dans les membranes basolatérales (Scheving *et al.*, 1989) et également dans les membranes apicales (microvillosités) des entérocytes isolés de rat (Thompson 1988). Chez le porcelet, les récepteurs de l'EGF sont présents dans la région basale des villosités et dans les cryptes, aussi bien dans les microvillosités qu'au niveau des membranes basolatérales des cellules épithéliales intestinales (Kelly *et al.*, 1992). L'EGF pourrait se fixer sur son récepteur localisé dans la membrane basolatérale cellulaire compte tenu de l'immaturation des fonctions intestinales et de la perméabilité de la muqueuse intestinale aux macromolécules au cours de la période néonatale (Thompson *et al.*, 1994). L'activité biologique de l'EGF pourrait par ailleurs être maintenue dans la lumière intestinale du nourrisson compte tenu de l'immaturation des activités enzymatiques protéolytiques à cette période de la vie (Playford *et al.* 1996).

Chez le rat nourrisson, l'EGF administré par voie orogastrique (10 ou 100 µg/kg 3 fois par jour) exerce un effet trophique en stimulant la synthèse d'ADN dans les muqueuses gastriques et intestinales (Puccio *et al.*, 1988). L'administration sous-cutanée d'EGF à des rats nourrissons ne modifie pas la prolifération cellulaire dans la muqueuse intestinale mais accélère la maturation des fonctions digestives intestinales (Emvo *et al.*, 1996). Chez le lapin nourrisson, les administrations orogastriques et péritonéales d'EGF (40 µg/kg/j) entraînent des augmentations des poids de l'estomac et du pancréas. L'administration par voie orogastrique d'EGF stimule la synthèse d'ADN dans la muqueuse de l'intestin distal (iléon et côlon). Elle entraîne par ailleurs une maturation plus précoce des activités disaccharidasiques dans les microvillosités intestinales tandis que l'injection intrapéritonéale entraîne une maturation précoce de l'activité amylasique du pancréas (O'Loughlin *et al.*, 1985). Chez le porcelet nourrisson, l'administration sous-cutanée d'EGF (60 µg/kg/j) accélère la maturation des fonctions digestives intestinales en stimulant les expressions de la maltase et de la saccharase-isomaltase dans la muqueuse intestinale tout en réduisant l'activité de la lactase (James *et al.*, 1987).

Chez le rat adulte, il a été montré que l'EGF est partiellement dégradé dans la lumière intestinale, ce qui entraîne une diminution de sa liaison avec ses récepteurs (Rao *et al.*, 1986) et donc de son activité biologique. Plusieurs auteurs ont par ailleurs montré une absence d'effets de l'EGF sur la trophicité intestinale lorsque le peptide est administré par voie intraluminaire (gastrique ou intestinale, de 15 µg à 1,6 mg/j), alors qu'une administration intraveineuse (15 à 300 µg/j) ou sous-cutanée (200 µg/j) d'EGF induit un effet trophique sur la muqueuse intestinale (Goodlad *et al.*, 1987 ; Ribbons *et al.*, 1994). L'EGF administré par voie intraluminaire (72 µg/j) exerce un effet trophique sur la muqueuse intestinale uniquement lorsqu'il est administré conjointement avec un inhibiteur de protéases (Marchbank *et al.*, 1995).

L'EGF pourrait également avoir à des doses pharmacologiques¹⁵ un rôle important dans la protection et la réparation de la barrière intestinale. Ainsi, une administration orale d'EGF à des doses de 0,5 ou 1 mg/L induit une augmentation de la hauteur des villosités associée à une augmentation significative de l'activité lactasique chez le porcelet nouveau-né infecté par un rotavirus (Zijlstra *et al.*, 1994). L'administration d'EGF

¹⁵ c'est-à-dire non atteignables par des apports alimentaires

par voie sous-cutanée ou par voie orale stimule l'adaptation morphologique et fonctionnelle de la muqueuse intestinale après résection chez le rat et le lapin adultes (Chaet *et al.*, 1994 ; O'Loughlin *et al.*, 1994). Après un traitement par du méthotrexate provoquant une atrophie et une inflammation de la muqueuse, l'administration orale d'EGF pendant 6 jours à une fois et 10 fois, mais pas 20 fois, la dose nutritionnelle (quantité quotidienne apportée par du lait humain), accélère la restauration de l'intégrité fonctionnelle de la muqueuse intestinale, objectivée par la restauration des activités enzymatiques, chez le rat adulte (Petschow *et al.*, 1993). Il a par ailleurs été montré que l'EGF inhibe la sécrétion gastrique acide (Konturek *et al.*, 1984 ; Guglietta *et al.*, 1993).

Chez l'Homme, une étude expérimentale menée chez 8 nouveau-nés atteints d'entérocolite nécrosante a montré un effet trophique de l'EGF₍₁₋₄₈₎¹⁶ recombinant humain, administré par voie intraveineuse (100 ng/kg/h pendant 6 jours). En effet le nombre de mitoses par crypte ainsi que l'épaisseur et la surface de la muqueuse rectale étaient significativement augmentés dans le groupe expérimental par rapport au groupe témoin (Sullivan *et al.*, 2007). Outre cet effet trophique, un effet de l'EGF sur les fonctions digestives du nouveau-né a pu être mis en évidence. En effet, dans une étude réalisée chez 5 patients âgés de 6 mois à 4 ans, ayant subi une résection intestinale de plus de 75 % d'intestin grêle, l'administration entérale d'EGF₍₁₋₅₃₎ recombinant humain (100 µg/kg/j, pendant 6 semaines) améliore l'absorption digestive des glucides et la tolérance à la nutrition entérale, sans modification de la perméabilité intestinale (Sigalet *et al.*, 2005).

Points clés:

- Comme pour la partie 3.2 (*modalités de digestion et d'absorption des facteurs de croissance*), les données disponibles relatives aux effets des facteurs de croissance sur le tractus digestif sont nombreuses chez l'animal. Elles sont à considérer avec prudence, dans la mesure où les doses et les modes d'administration utilisés ne reflètent pas les conditions habituelles d'alimentation chez l'Homme. Toutefois, on peut retenir les points suivants :

- au cours de la période néonatale, l'IGF-1 présente un effet trophique sur la muqueuse intestinale en favorisant le renouvellement cellulaire dans les cryptes et il accélère la maturation des fonctions digestives intestinales. Chez l'animal adulte, la fraction non dégradée d'IGF-1 présente dans la lumière intestinale pourrait exercer un effet trophique local sur la muqueuse intestinale.

- au cours de la période néonatale, l'EGF présent dans la lumière intestinale semble surtout favoriser la maturation des fonctions digestives au niveau de la muqueuse intestinale. Quelques études ont rapporté des effets sur des organes autres que le tube digestif, qui pourraient témoigner d'un effet systémique d'EGF. Après le sevrage, l'action de l'EGF est limitée du fait de sa dégradation par les protéases intra-luminales intestinales.

- Les études chez l'Homme portent sur des nouveau-nés atteints de maladies digestives et sont peu nombreuses ; leurs principales conclusions doivent être confirmées :

- l'administration entérale d'IGF-1 n'exercerait pas d'effet sur la maturation intestinale mais pourrait diminuer transitoirement la perméabilité intestinale.

- l'administration entérale d'EGF améliorerait l'absorption digestive des glucides sans modification de la perméabilité intestinale.

¹⁶ partie contenant les acides aminés 1 à 48 de l'EGF recombinant humain

Présence de facteurs de croissance dans les aliments et devenir métabolique

- Les données de la littérature, rares et fragmentaires, ne permettent pas d'estimer précisément l'exposition alimentaire aux facteurs de croissance provenant du lait et des produits laitiers. Cependant, compte tenu :

- de la faible consommation de lait cru ;
- de la part élevée de la consommation de lait bovin UHT dans la consommation de lait (> 98 % des ventes de lait en France) ;
- des effets cumulatifs des traitements technologiques conduisant à une réduction des teneurs en facteurs de croissance, notamment IGF-1, dans le lait bovin et ses produits dérivés, notamment le lait UHT ;

le GT estime que l'exposition aux facteurs de croissance d'origine laitière est limitée.

- Les données obtenues chez l'animal nouveau-né mettent en évidence une faible dégradation protéique intra-luminale et une perméabilité intestinale élevée, avec un passage transmembranaire de facteurs de croissance sous des formes capables de lier des IGFBP et des récepteurs. Ces données évoquent la possibilité d'un effet systémique, au-delà de l'effet local.

- Chez l'animal adulte, malgré l'action des protéases digestives, une partie de ces composés reste inchangée et a un effet local sur la muqueuse intestinale. Compte tenu de la maturité de la barrière intestinale, il est probable que le passage à travers la barrière intestinale chez l'animal adulte soit limité par rapport à celui de l'animal nouveau-né.

- Les études chez l'animal portent sur des étapes isolées des processus de digestion et d'absorption, sans approche intégrative du devenir métabolique des facteurs de croissance ingérés. Elles mettent cependant en évidence l'existence de différentes phases de dégradation le long du tractus digestif chez les différentes espèces étudiées, auxquelles s'ajoute une diminution progressive de la perméabilité membranaire intestinale passive avec l'âge.

- Il n'existe pas chez l'Homme d'études portant sur les processus de digestion et d'absorption des facteurs de croissance dans un contexte alimentaire. Les rares études disponibles analysent l'effet de doses d'IGF-1 susceptibles d'être apportées par l'ingestion d'environ 1 L de lait cru sur la concentration sanguine d'IGF-1 totale. Elles ne mettent pas en évidence d'augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 attribuable à un apport exogène d'IGF-1.

- Au total, sur la base de l'ensemble des données disponibles, de consommation d'une part et relatives au devenir métabolique d'autre part, le GT estime que la contribution d'IGF-1 exogène d'origine laitière au pool circulant d'IGF-1, si elle existe, est faible. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas de proposer une valeur précise pour la quantité d'IGF-1 d'origine laitière susceptible de s'ajouter à la quantité endogène circulante. En effet :

- les études disponibles ne portent en général que sur une étape isolée de la digestion ou de l'absorption et présentent des protocoles très hétérogènes ;
- les résultats des études mesurant la quantité d'IGF-1 d'origine exogène dans la circulation sanguine dépendent du moment auquel la mesure est réalisée et ne rendent pas compte des dynamiques de dégradation intraluminale, d'absorption et de métabolisation ;
- les résultats dépendent aussi de la méthode utilisée et du marqueur mesuré : par exemple, la radioactivité mesurée peut être la radioactivité totale dans l'échantillon ou la radioactivité précipitable qui correspond à des formes d'IGF-1 peu ou pas dégradées ; d'autres études quantifient les formes capables de lier des récepteurs ou des anticorps. Les méthodes de dosage comportent en outre des limites (avec par exemple des coefficients de variabilité intra-essai de l'ordre de 5 à 10 %).

Par ailleurs, bien que la littérature sur les teneurs en facteurs de croissance du lait soit particulièrement abondante, la question de l'exposition à ces composés n'est pas spécifique du lait et des produits laitiers car les facteurs de croissance sont présents dans tous les tissus animaux.

La faible consommation d'aliments crus d'origine animale (cf. annexe 11), les effets de la préparation des aliments (comme la conservation, cuisson, etc.) ainsi que la dégradation digestive d'IGF-1 et son absorption limitée, conduisent à estimer que la contribution d'IGF-1 exogène, issu de l'ensemble des aliments d'origine animale, au pool circulant d'IGF-1, si elle existe, est faible.

En revanche, des facteurs alimentaires et métaboliques jouent un rôle déterminant dans la modulation de la concentration sanguine d'IGF-1 par l'intermédiaire de la régulation de sa synthèse endogène. Aussi, il est apparu nécessaire d'élargir la problématique soulevée par la lettre de saisine, à savoir le rôle direct des facteurs de croissance apportés par le lait et les produits laitiers dans le risque de développer un cancer, aux questions suivantes :

- Quels sont les facteurs alimentaires influençant la concentration sanguine d'IGF-1 ?
 - Existe-t-il une relation entre la concentration sanguine d'IGF-1 et l'incidence de certains cancers ?
- Ces problématiques font l'objet des 2 chapitres suivants.

4 Quels sont les liens entre concentrations sanguines des facteurs de croissance, consommation de lait, de produits laitiers et autres facteurs alimentaires ?

Comme cela a été abordé précédemment (*chapitre 3*), certains facteurs alimentaires semblent susceptibles de faire varier les concentrations sanguines des facteurs de croissance en modulant leur synthèse endogène. La littérature disponible à ce sujet a été analysée en distinguant les études portant sur le lait et les produits laitiers d'une part, celles étudiant d'autres facteurs alimentaires d'autre part.

Point méthodologique

Dans cette partie, l'expertise s'est principalement appuyée sur des données épidémiologiques d'observation. Les principaux concepts épidémiologiques utilisés ont été développés dans la partie présentant la méthode d'expertise en introduction du rapport. En outre, cette analyse a été complétée par les études d'intervention disponibles.

Une première recherche bibliographique a consisté à croiser les données relatives (i) aux facteurs de croissance (« IGF », « EGF », « TGF », etc.) et (ii) à la consommation de lait et de produits laitiers (« dairy », « dairy products », « milk »), puis au régime alimentaire de façon plus générale (« diet ») (Annexe 12 : tableaux 1 à 13). Compte tenu du nombre élevé d'études disponibles, les recherches ont été limitées aux études réalisées chez l'Homme. Au vu des résultats obtenus sur le régime alimentaire, des recherches complémentaires ont été effectuées sur IGF et apport protéique ainsi que sur IGF et consommation de soja et de ses constituants (matières protéiques de soja, isoflavones).

Concernant les liens entre consommation de lait et de produits laitiers et la concentration sanguine d'IGF-1, les résultats de l'analyse des données ont conduit le GT à s'interroger sur les mécanismes potentiels susceptibles d'induire une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 lors de la consommation de lait. Les recherches bibliographiques complémentaires effectuées à ce sujet sont présentées dans la partie 4.1.3.

Les données obtenues concernent très majoritairement les protéines du système IGF (IGF-1 et IGFBP essentiellement), les autres facteurs de croissance étant très marginalement étudiés. Les analyses des liens entre facteurs alimentaires et les IGFBPs sont fréquentes mais moins systématiques que pour IGF-1 et ne sont pas rapportées dans ce chapitre. En effet, comme on le verra dans le chapitre suivant (*chapitre 5*), les données de la littérature sur les associations entre la concentration sanguine des IGFBPs et le risque de cancer sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure.

4.1 Liens avec le lait et les produits laitiers

4.1.1 Études d'observation

Les associations entre concentration sanguine d'IGF-1 et consommation de lait et de produits laitiers ont été analysées dans 18 études (Ma *et al.*, 2001 ; Mucci *et al.*, 2001 ; Allen *et al.*, 2002 ; Holmes *et al.*, 2002 ; Giovannucci *et al.*, 2003 ; Gunnell *et al.*, 2003 ; DeLellis *et al.*, 2004 ; Hoppe *et al.*, 2004c ; Colangelo *et al.*, 2005 ; Larsson *et al.*, 2005 ; Morimoto *et al.*, 2005 ; Rogers *et al.*, 2005 ; Rogers *et al.*, 2006 ; Takata *et al.*, 2006 ; Budek *et al.*, 2007b ; McGreevy *et al.*, 2007 ; Norat *et al.*, 2007 ; Esterle *et al.*, 2009 ; Maruyama *et al.*, 2009).

Les caractéristiques de ces études (nombre de sujets, ajustements réalisés, caractéristiques des sujets, résultats observés, etc.) sont présentées dans le tableau 1 de l'annexe 12. Pour plusieurs études, des analyses distinctes ont été réalisées en distinguant les sujets selon le sexe, l'origine ethnique, le statut ménopausique, etc. Les populations étudiées sont très hétérogènes, notamment en termes d'âge, de sexe, de statut hormonal (femmes ménopausées ou non), d'origine ethnique, de modes de vie et notamment d'habitudes alimentaires et de niveau d'activité physique. L'étude de Maruyama *et al.* (2009), sur 10 346 sujets, et l'étude européenne de Norat *et al.* (2007), sur 2 109 sujets, sont les études d'observation présentant le plus grand effectif. Treize études concernent des adultes, les 5 autres des enfants et adolescents, et toutes, sauf l'étude de Ma *et al.* (2001), concernent des sujets sains. En effet, cette dernière étude concerne des sujets porteurs de cancer colorectal et des non cas, des résultats similaires étant observés dans les deux groupes. Les données alimentaires sont obtenues par questionnaire de fréquence (le plus souvent) ou par enregistrement alimentaire.

- Concernant le lait, on constate qu'une majorité d'études met en évidence une association positive entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1 (Ma *et al.*, 2001 ; Holmes *et al.*, 2002 ; Giovannucci *et al.*, 2003 ; Gunnell *et al.*, 2003 ; Hoppe *et al.*, 2004b ; Morimoto *et al.*, 2005 ; Colangelo *et al.*, 2005 (chez les afro-américains) ; Rogers *et al.*, 2006 (chez les garçons) ; McGreevy *et al.*, 2007 ; Norat *et al.*, 2007 ; Budek *et al.*, 2007b ; Esterle *et al.*, 2009 (chez les filles après la ménarche) ; Maruyama *et al.*, 2009). A l'inverse, d'autres études ne mettent pas en évidence d'association significative (Allen *et al.*, 2002 ; DeLellis *et al.*, 2004 ; Colangelo *et al.*, 2005 (chez les caucasiens) ; Larsson *et al.*, 2005 ; Rogers *et al.*, 2006 (chez les filles) ; Esterle *et al.*, 2009 (chez les filles avant la ménarche). Les associations observées ne semblent pas spécifiques d'une population donnée. Par ailleurs, après ajustement sur l'apport protéique, réalisé dans 2 études (Giovannucci *et al.*, 2003 ; Rogers *et al.*, 2006), l'association n'est plus statistiquement significative. Parmi les études mettant en évidence une association positive, une consommation quotidienne supplémentaire de 100 g de lait ou de produits laitiers est associée à une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 de 2 % dans l'étude de Rogers *et al.* (2006). Dans l'étude de Morimoto *et al.* (2005), on observe une différence de 21 % de la concentration sanguine d'IGF-1 entre les sujets consommant plus de 7 portions de lait par semaine et les sujets n'en consommant pas. On n'observe pas de différence statistiquement significative entre les groupes en deçà de 7 portions de lait/semaine. Dans l'étude de Gunnell *et al.* (2003), une différence d'environ 19 % est mise en évidence au niveau de la concentration sanguine d'IGF-1 entre les sujets consommant moins de 250 mL de lait/jour et les sujets en consommant plus de 500 mL.

- Concernant les produits laitiers, considérés dans leur ensemble, 6 études ont été identifiées. La plupart ne mettent pas en évidence d'associations significatives (Rogers *et al.*, 2006 (chez les filles) ; McGreevy *et al.*, 2007 (chez les caucasiens) ; Colangelo *et al.*, 2005 ; Takata *et al.*, 2006 ; DeLellis *et al.*, 2004 ; Gunnell *et al.*, 2003, Mucci *et al.*, 2001), tandis que 3 montrent une association positive entre consommation de produits laitiers et concentration sanguine d'IGF-1 (Rogers *et al.*, 2006 (chez les garçons) ; McGreevy *et al.*, 2007 (chez les afro-américains) ; Holmes *et al.*, 2002).

Toutefois, les produits inclus dans le groupe « produits laitiers » ne sont pas spécifiés dans les études. De plus, il est nécessaire de rappeler que ces produits constituent un groupe alimentaire très hétérogène en termes de composition.

- Une revue de la littérature (Qin *et al.*, 2009) inclut les études publiées jusqu'en mars 2009. Les auteurs ont identifié 15 études d'observation transversales (et 8 essais d'intervention, cf. § 4.1.2).

Par rapport aux études identifiées dans le rapport du GT, quatre n'ont pas été incluses dans cette méta-analyse (Rogers *et al.*, 2005 ; Allen *et al.*, 2002 ; Takata *et al.*, 2006 ; Maruyama *et al.*, 2009, étude postérieure). Environ 8500 sujets ont été considérés dans cette revue (n=8456). Sur les 13 études ayant analysé les liens entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1, 10 montrent une association positive significative entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1. Pour les produits laitiers considérés dans leur ensemble, l'association est inconstante, seulement 3 analyses sur les 12 disponibles mettant en évidence une association positive significative.

Il est nécessaire de rappeler que les études d'association disponibles sont des études transversales, mesurant au même moment les consommations alimentaires et la concentration sanguine d'IGF-1 ;

elles ne sont pas suffisantes pour appréhender une relation de cause à effet. Leurs résultats doivent donc être confrontés à ceux des études d'intervention.

4.1.2 Études d'intervention

Dix études d'intervention portant sur l'effet de la consommation de lait ou de produits laitiers sur la concentration sanguine d'IGF-1 ont été identifiées (Cadogan *et al.*, 1997 ; Heaney *et al.*, 1999 ; Hoppe *et al.*, 2004a ; Zhu *et al.*, 2005 ; Manios *et al.*, 2007 ; Rich-Edwards *et al.*, 2007 ; Bonjour *et al.*, 2009 ; Hoppe *et al.*, 2009a ; Larnkjaer *et al.*, 2009 ; Thomas *et al.*, 2011).

Les caractéristiques de ces études (nombre de sujets, caractéristiques des sujets, modalités de l'intervention, protocole expérimental, caractérisation du groupe témoin, résultats, etc.), sont présentées dans le tableau 2 de l'annexe 12. La moitié des études a porté sur des enfants (nourrissons à adolescents). Parmi les études réalisées chez l'adulte, certaines ont pour objectif de tester l'effet de la consommation de lait ou de produits laitiers sur le métabolisme osseux, l'IGF-1 étant alors utilisé comme marqueur de celui-ci, parmi d'autres (Heaney *et al.*, 1999 ; Manios *et al.*, 2007 ; Bonjour *et al.*, 2009). Comme pour les études d'association, les populations étudiées sont très hétérogènes (âge, sexe, statut hormonal (femmes ménopausées ou non) origine ethnique, modes de vie, habitudes alimentaires, etc.).

▪ Concernant spécifiquement le lait, 7 études ont été réalisées (Cadogan *et al.*, 1997 ; Heaney *et al.*, 1999 ; Hoppe *et al.*, 2004a ; Zhu *et al.*, 2005 ; Manios *et al.*, 2007 ; Rich-Edwards *et al.*, 2007 ; Hoppe *et al.*, 2009a ; Larnkjaer *et al.*, 2009). Les durées d'intervention, très variables selon les études, sont comprises entre 7 jours et 2 ans. La consommation de lait proposée aux sujets dans les différentes études varie entre 240 mL et 2,5 L de lait. Par ailleurs, selon les études, on constate que l'effet de la consommation de lait a été mesuré :

- (i) au cours du temps, les sujets étant alors leur propres témoins (Rich-Edwards *et al.*, 2007 (volet a) ; Heaney *et al.*, 1999 ; Cadogan *et al.*, 1997 ; Hoppe *et al.*, 2004a ; Hoppe *et al.*, 2009a).
- (ii) ou par rapport à un groupe témoin, recevant un substitut ou consommant son régime habituel (Larnkjaer *et al.*, 2009 ; Cadogan *et al.*, 1997 ; Hoppe *et al.*, 2009a ; Zhu *et al.*, 2005 ; Rich-Edwards *et al.*, 2007, volet b).

(i) Dans le premier cas (comparaison avant/après), 4 études montrent des augmentations d'IGF-1 de 10 à 34 % selon les études pour des consommations de lait comprises entre 240 mL et 1,5 L, pendant des durées de 7 jours à 18 mois (Rich-Edwards *et al.*, 2007 (volet a) ; Heaney *et al.*, 1999 ; Cadogan *et al.*, 1997 ; Hoppe *et al.*, 2004a). Une autre étude ne montre pas d'augmentation d'IGF-1 chez des hommes de 22 à 29 ans après 10 jours de consommation de 2,5 L de lait/j (Hoppe *et al.*, 2009a).

Ce type d'analyse ne permet pas de faire la différence entre ce qui relève d'un effet spécifique de la consommation de lait de et ce qui relève :

- d'un apport en énergie ou en certains nutriments (protéines par exemple) supplémentaires : on constate, en effet, que les apports protéiques et/ou énergétiques, entre autres, sont augmentés dans les groupes recevant du lait dans toutes les études.
- de l'effet lié à la croissance pour des études de longue durée réalisées chez l'enfant/l'adolescent (Cadogan *et al.*, 1997), la concentration sanguine d'IGF-1 augmentant considérablement au cours de l'enfance et de l'adolescence (Le Bouc, 2005).

(ii) Dans le second cas (comparaison groupe d'intervention/groupe témoin), 3 études montrent que la concentration sanguine d'IGF-1 est significativement plus élevée dans le groupe recevant une supplémentation en lait par rapport au groupe témoin à la fin de la durée d'intervention (Larnkjaer *et al.*, 2009 ; Cadogan *et al.*, 1997 ; Hoppe *et al.*, 2009a), comprise entre 3 mois et 2 ans. Une étude (Zhu *et al.*, 2005), aboutit à des résultats différents selon le type d'analyse réalisé (concentration sanguine d'IGF-1 plus élevée dans le groupe recevant du lait dans le cadre d'une analyse individuelle ; résultat non significatif dans le cadre d'une analyse par cluster). Une étude (Rich-Edwards *et al.*, 2007, volet b), ne met pas en évidence de différence entre le groupe recevant du lait et le groupe recevant une boisson à base de produits végétaux (coco et amande).

Dans plusieurs études, les sujets du groupe témoin ne reçoivent pas de substitut et consomment leur régime habituel (Cadogan *et al.*, 1997 ; Zhu *et al.*, 2005). Dans d'autres études, les témoins reçoivent un substitut : il s'agit d'une préparation pour nourrissons dans l'étude de Larnkjaer *et al.* (2009) et de Coca-Cola® dans l'étude de Hoppe *et al.* (2009a). Dans les deux cas, l'apport protéique total est supérieur dans le groupe

recevant du lait par rapport aux groupes témoins. Dans tous les cas, il n'est pas possible d'attribuer l'augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 observée à un effet spécifique du lait, les apports énergétiques et/ou protéiques et en certains nutriments pouvant être augmentés dans les groupes d'intervention.

Une seule étude utilise comme substitut au lait une boisson végétale isocalorique et isoprotéique (Rich-Edwards *et al.*, 2007 ; volet b). Il s'agit d'une étude en cross-over réalisée chez 28 filles de 10-11 ans : après 7 jours de consommation de lait ou de la boisson végétale, on n'observe pas de différence au niveau de la concentration sanguine d'IGF-1 entre les deux groupes.

- Concernant les produits laitiers, seulement 3 études d'intervention ont été identifiées (Manios *et al.*, 2007 ; Bonjour *et al.*, 2009 ; Thomas *et al.*, 2011), portant sur du fromage frais, du yaourt, ou des produits laitiers enrichis en calcium et vitamine D. A l'instar des études concernant le lait, l'effet de leur consommation a été mesuré dans le temps (Bonjour *et al.*, 2009 ; Thomas *et al.*, 2011) ou par rapport à un groupe témoin recevant un substitut ou consommant son régime habituel (Manios *et al.*, 2007 ; Thomas *et al.*, 2011). Une seule étude (Bonjour *et al.*, 2009) montre une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 chez des femmes âgées (85 ans) après un mois de consommation de fromage frais. Finalement, les études sur les produits laitiers (hors lait) sont peu nombreuses et présentent les mêmes limites méthodologiques que celles décrites précédemment pour le lait.

- Malgré la faible qualité des études disponible, une méta-analyse de huit essais d'intervention sur le lait et les produits laitiers a été réalisée par Qin *et al.* (2009)¹⁷. Cette méta-analyse réalisée en 2009 ne concerne pas la totalité des essais disponibles à ce jour (3 études postérieures identifiées dans ce rapport : Thomas *et al.*, 2011 ; Bonjour *et al.*, 2009 ; Hoppe *et al.*, 2009a). Deux ont été conduits chez des nourrissons, quatre chez des enfants et deux chez des personnes âgées. Le nombre total de participants combinés est de 303 dans le groupe témoin et de 306 dans le groupe expérimental. Dans tous les essais, le groupe expérimental reçoit du lait (ou trois portions de produits laitiers dans l'étude de Manios *et al.*, (2007), pendant des durées comprises entre 1 semaine et 2 ans. La quantité de lait reçue varie entre 230 mL et 1,5 L. Deux études sur les huit montrent une augmentation significative de la concentration d'IGF-1 dans les groupes expérimentaux. La différence pondérée moyenne calculée pour les 8 études entre les concentrations d'IGF-1 dans les groupes consommant du lait et les groupes témoins est égale à 13,8 ng/mL (IC 95 % = 6,1-21,5 ng/mL, test d'hétérogénéité : $p = 0.52$) et est statistiquement significative. Les données rapportées ne permettent pas d'associer cette valeur à un niveau de consommation de lait.

Cette méta-analyse doit toutefois être considérée avec prudence. En effet, elle ne porte pas sur la totalité des études disponibles à ce jour. Elle synthétise des résultats obtenus chez des populations très hétérogènes notamment en termes d'âge (nourrissons, femmes ménopausées, enfants, adolescents, etc.), d'origine ethnique, d'habitudes alimentaires, pour lesquelles la consommation de lait peut avoir des effets différents. Par ailleurs, de nombreuses études sont réalisées chez l'enfant et ne peuvent donc être extrapolées directement à l'adulte. En effet, on ne peut exclure des particularités métaboliques liées à la croissance, susceptibles d'impliquer l'axe somatotrope.

Les témoins considérés reçoivent des substituts de nature très variée. Enfin, les groupes témoins et expérimentaux ont souvent des apports nutritionnels (énergétiques, protéiques notamment) différents, du fait de l'intervention. Par ailleurs, il existe une grande variabilité inter- et intra- méthode(s) de dosages des facteurs de croissance, ce qui rend très difficile la comparaison des valeurs absolues de concentration sanguine d'IGF-1 entre les études. Ainsi, le calcul de la différence pondérée moyenne d'IGF-1 proposé par les auteurs ne paraît pas pertinent.

4.1.3 Mécanismes

Une majorité d'études d'observation rapporte une association positive entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1, en accord avec la plupart des études d'intervention, dont les protocoles sont toutefois de faible qualité, et la seule méta-analyse disponible. Pour approfondir la question, le GT propose d'analyser la plausibilité biologique des mécanismes susceptibles d'expliquer ces observations.

¹⁷ pas de biais de publication mis en évidence (recherche par funnel plot)

Un premier travail a consisté à analyser les chapitres de discussion des articles portant sur ce type de relation. Certains auteurs font l'hypothèse de la présence, dans le lait, de composés susceptibles de stimuler la production endogène de ce facteur de croissance, comme par exemple certains peptides bioactifs issus de l'hydrolyse gastro-intestinale du lait, ou encore certains nutriments (comme le calcium ou certains acides aminés). Par exemple, dans l'étude de Norat *et al.* (2007), il n'existe plus d'association significative entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1 après ajustement sur le niveau d'apport de calcium alimentaire ce qui peut suggérer l'implication du calcium dans cette association. Toutefois, une recherche bibliographique testant cette hypothèse mécanistique n'a pas permis d'identifier d'articles pertinents.

Par ailleurs, certains auteurs (Holmes *et al.*, 2002 ; Qin *et al.*, 2009), expliquent l'absence d'association fréquemment rapportée entre consommation de produits laitiers dans leur ensemble et concentration sanguine d'IGF-1, par la différence de composition entre lait et produits laitiers du fait des procédés de transformation. Par exemple, le lactose, qui n'est pas présent dans les produits dérivés du lait ayant subi une fermentation lactique (yaourts, fromages, etc.) a fait l'objet d'une recherche bibliographique spécifique qui n'a pas permis d'identifier d'articles pertinents analysant son lien avec la concentration sanguine d'IGF-1.

D'autres auteurs suggèrent que l'effet du lait sur la concentration sanguine d'IGF-1 pourrait être médié par la stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance au niveau hypophysaire (Hoppe *et al.*, 2004a ; Rich-Edwards *et al.*, 2007).

Certains auteurs font l'hypothèse que l'association positive observée dans certaines études entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1 ne serait pas directement liée au lait ; la consommation de lait chez les plus forts consommateurs ne serait qu'un marqueur d'un apport protéique ou énergétique total plus élevé qui pourrait induire une augmentation de la production endogène d'IGF-1 (Ma *et al.*, 2001 ; Rogers *et al.*, 2006 ; Qin *et al.*, 2009). Pour appuyer cette hypothèse, ces auteurs soulignent que les concentrations sanguines d'IGF-1 peuvent être diminuées en cas de malnutrition protéino-énergétique (Thissen *et al.*, 1994). Par ailleurs, dans l'étude de Norat *et al.* (2007), l'association entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1 est atténuée après ajustement sur l'apport protéique, tandis que l'association entre consommation de lait et produits laitiers et IGF-1 disparaît après ajustement sur l'apport protéique dans deux autres études (Giovannucci *et al.*, 2003 ; Rogers *et al.*, 2006).

Du fait du rôle central de l'insuline dans la régulation de la production d'IGF-1 et de sa biodisponibilité, certains auteurs estiment que l'effet de l'alimentation, dont le lait et les produits laitiers, sur la concentration sanguine d'IGF-1, pourraient être médié par des mécanismes impliquant l'insuline (Kaaks *et al.*, 2001 ; Melnik 2009).

En résumé, les mécanismes éventuels sous-jacents à l'association entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1 sont très imparfaitement connus. Les diverses hypothèses soulevées nécessitent d'être explorées de façon plus approfondie.

Points clés :

- L'IGF-1 constitue le facteur de croissance le plus étudié. En ce qui concerne les autres facteurs de croissance, les données sont très parcellaires et ne permettent pas de conclure.

- En ce qui concerne le lait :

- Une majorité d'études d'observation sur les liens entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1, rapporte une association positive.

- La majorité des études d'intervention et la seule méta-analyse disponible rapportent une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 dans les groupes supplémentés en lait. Cependant, compte tenu de la qualité insuffisante des protocoles et du fait que la majorité des études concerne l'enfant et ne peut être extrapolée à l'adulte, le GT considère qu'on ne peut établir de relation causale entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1 en l'état actuel des connaissances.

• Le GT considère ainsi qu'à ce jour, les arguments en faveur d'une association entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1 reposent davantage sur les études d'observation que sur les études d'intervention dont la qualité est insuffisante.

• Si des études d'intervention ultérieures chez l'adulte permettaient d'établir une relation formelle causale entre consommation de lait et augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1, celle-ci serait plutôt attribuable à une stimulation de la synthèse endogène qu'à une absorption directe des facteurs de croissance ; en effet, cette seconde hypothèse est peu probable au vu de la faible quantité d'IGF-1 d'origine alimentaire susceptible de passer inchangée la barrière intestinale et le foie (cf. chapitre 3).

- En ce qui concerne les produits laitiers :

• Ils constituent un groupe alimentaire très hétérogène, notamment en termes de composition, mais aussi en fonction des aliments considérés dans ce groupe selon les études, le lait pouvant être inclus ou non.

• Quand les produits laitiers sont considérés dans leur ensemble, leur association avec l'augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 dans les études d'observation est plus inconstante que quand le lait est étudié seul, ce qui ne permet pas de conclure. Les études d'intervention, peu nombreuses, présentent les mêmes limites que celles décrites à propos du lait et ne permettent pas non plus de conclure.

4.2 Liens avec d'autres facteurs alimentaires

Si l'analyse des liens entre concentration sanguine des IGF et consommation de lait et de produits laitiers a fait l'objet d'un nombre d'études particulièrement conséquent, il existe toutefois un certain nombre d'études s'étant intéressées aux liens entre concentrations sanguines des IGF et d'autres facteurs alimentaires. Elles sont analysées ci-après.

4.2.1 Études d'observation

Les études d'observation disponibles sur les associations entre concentration sanguine d'IGF-1 et différents facteurs alimentaires peuvent être classées en plusieurs catégories, en fonction :

- du type de régime alimentaire (omnivore, végétarien, végétalien)
- des aliments consommés
- des niveaux d'apports en énergie et macronutriments
- des niveaux d'apports en micronutriments

▪ **Études sur les associations entre concentration sanguine d'IGF-1 et régimes alimentaires (omnivores, végétariens, végétaliens) (Annexe 12 : tableau 3)**

Quatre études comparant les concentrations sanguines d'IGF-1 d'hommes et de femmes consommant un régime omnivore, végétarien ou végétalien ont été identifiées (Allen *et al.*, 2000 ; Allen *et al.*, 2002 ; Fontana *et al.*, 2005 ; Fontana *et al.*, 2006). On observe une concentration sanguine d'IGF-1 supérieure de 13 à 38 % (selon les études) chez les omnivores par rapport aux végétaliens (Allen *et al.*, 2000 ; Allen *et al.*, 2002 ; Fontana *et al.*, 2005). Une étude rapporte une concentration sanguine d'IGF-1 supérieure de 45 % chez les omnivores par rapport aux végétariens (Fontana *et al.*, 2006), tandis que deux études n'observent pas de différence entre ces deux groupes (Allen *et al.*, 2000 ; Allen *et al.*, 2002). La concentration sanguine d'IGF-1 est supérieure de 9 à 13 % chez les végétariens par rapport aux végétaliens (Allen *et al.*, 2000 ; Allen *et al.*, 2002). Dans une étude, une corrélation positive est observée entre la consommation de protéines animales et la concentration sanguine d'IGF-1 ; celle-ci est également positivement corrélée à la quantité d'acides aminés indispensables consommée (Allen *et al.*, 2000).

Il est difficile d'attribuer ces différences de concentration sanguine d'IGF-1 à la seule présence ou à l'absence de certains aliments dans le régime alimentaire (viande, poisson, lait, œufs). En effet, dans ces études, on observe notamment chez les omnivores par rapport aux végétariens et végétaliens, d'une part des apports énergétiques et protéiques supérieurs, d'autre part des masses corporelles et des IMC supérieurs. Par ailleurs, d'autres facteurs liés au mode de vie de ces différentes populations ne peuvent être exclus.

▪ **Études sur les liens entre consommation de certains aliments et concentration sanguine d'IGF-1**

Cette partie ne s'intéresse qu'aux données relatives aux aliments hors lait et produits laitiers, qui viennent d'être étudiés dans la partie 4.1. Les caractéristiques des études considérées (nombre de sujets, ajustements réalisés, caractéristiques des sujets, associations observées, etc.) sont présentées dans les tableaux 4, 5, et 6 de l'annexe 12. Pour certaines études, deux analyses séparées sont réalisées selon les caractéristiques des sujets (sexe, origine ethnique, IMC, etc.).

Concernant les produits d'origine animale (hors lait et produits laitiers), la viande dans son ensemble, la viande rouge, la viande blanche (essentiellement volaille), le poisson et les œufs ont été étudiés (Giovannucci *et al.*, 2003 ; Gunnell *et al.*, 2003 ; Hoppe *et al.*, 2004c ; Larsson *et al.*, 2005 ; Rogers *et al.*, 2005 ; Takata *et al.*, 2006 ; Norat *et al.*, 2007 ; Maruyama *et al.*, 2009). La majorité des études disponibles ne met pas en évidence d'associations significatives entre la consommation de ces produits et la concentration sanguine d'IGF-1.

Concernant les fruits et légumes (Annexe 12 : tableau 5), un grand nombre d'études analyse ce groupe de manière disjointe (fruits d'une part, légumes d'autre part). La consommation de tomates et de produits alimentaires à base de tomates, ainsi que le niveau d'apport en lycopène, ont également fait l'objet d'analyses spécifiques. La plupart des études concernant les légumes (Kaklamani *et al.*, 1999 ; Holmes *et al.*, 2002 ; Gunnell *et al.*, 2003 ; Vrieling *et al.*, 2004 ; Rogers *et al.*, 2005 ; Norat *et al.*, 2007 ; Maruyama *et al.*, 2009), les tomates et les produits à base de tomate (Gunnell *et al.*, 2003 ; Vrieling *et al.*, 2004 ; Rogers *et al.*, 2005), et le lycopène (Holmes *et al.*, 2002 ; Vrieling *et al.*, 2004) ne mettent pas en évidence d'association significative entre consommation de ces produits et la concentration sanguine d'IGF-1. Les résultats concernant les fruits sont plus hétérogènes (associations positives entre la concentration sanguine d'IGF-1 et la consommation de fruits dans les études de Maruyama *et al.*, (2009) et de Norat *et al.*, (2007) ; associations non significatives dans les études de Rogers *et al.* (2005) et Holmes *et al.* (2002)).

On peut rappeler la diversité de composition des produits appartenant à ces deux groupes (« fruits » et « légumes ») lorsqu'ils sont considérés dans leur ensemble. De plus, les études ne détaillent pas toujours les aliments inclus ou non dans ces groupes, qui peuvent varier selon les populations considérées dans des études.

Certains auteurs se sont intéressés aux liens entre la concentration sanguine d'IGF-1 et la consommation de produits à base de soja (tofu, soupe miso, boissons, etc., dont les compositions peuvent être relativement différentes) et à certains de ses composés (isoflavones) (Annexe 12 : tableau 5). Les résultats concernant la consommation de produits à base de soja sont très hétérogènes. Allen *et al.* (2002) observent une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et la consommation de boissons à base de soja. Vrieling *et al.*, (2004) et Nagata *et al.* (2003) ne mettent pas en évidence d'associations significatives avec la consommation de produits à base de soja. Maruyama *et al.* (2009) observent une association négative avec la consommation de tofu. Cette association est également observée par Takata *et al.* (2006) chez des japonais vivant au Japon, alors qu'elle n'est pas significative chez des japonais ou des caucasiens vivant à Hawaï. Deux études portant sur les liens entre consommation d'isoflavones et concentration sanguine d'IGF-1 ne mettent pas en évidence d'association significative (Nagata *et al.*, 2003 ; Vrieling *et al.*, 2004).

La majorité des études disponibles (Annexe 12 : tableau 6) ne met pas en évidence d'associations significatives entre concentration sanguine d'IGF-1 et consommation de céréales (Vrieling *et al.*, 2004 ; Rogers *et al.*, 2005 ; Norat *et al.*, 2007) et de matières grasses ajoutées - beurre, huile, margarine - (Kaklamani *et al.*, 1999), d'alcool (Mucci *et al.*, 2001 ; Allen *et al.*, 2002 ; DeLellis *et al.*, 2004 ; Larsson *et al.*, 2005 ; McGreevy *et al.*, 2007) et de café ou de caféine (Mucci *et al.*, 2001 ; Holmes *et al.*, 2002 ; Maruyama *et al.*, 2009 (chez les femmes uniquement)).

Enfin, les liens entre la concentration sanguine d'IGF-1 et la consommation de certains aliments ont été étudiés de façon isolée dans une seule étude (ou dans une étude réalisant une analyse séparée pour deux

catégories de sujets : hommes/femmes, etc.), ce qui est très insuffisant pour conclure sur une éventuelle association : glace (Holmes *et al.*, 2002 ; association non significative) ; pomme de terre (Norat *et al.*, 2007 ; association non significative) ; algues (Maruyama *et al.*, 2002 ; association négative ou non significative), phyto-estrogènes (Vrieling *et al.*, 2004 ; association non significative), groupe « fruits et légumes » (McGreevy *et al.*, 2007 ; association non significative) ; thé vert (Maruyama *et al.*, 2009, association positive).

Le lait et les produits laitiers constituent le groupe alimentaire le plus largement étudié dans la littérature. Pour les autres aliments, aucune méta-analyse n'est disponible. Or, l'interprétation de l'ensemble des études sur un facteur donné en dehors d'une méta-analyse doit être réalisée avec une très grande prudence : en effet, la somme mathématique du nombre d'études mettant en évidence une association positive, négative ou non-significative ne rend pas compte de la réalité de l'association, car elle ne tient pas compte de la taille et de la qualité des études. Par ailleurs, certains aliments sont encore peu étudiés (fruits, etc.).

▪ **Études sur les liens entre concentration sanguine d'IGF-1 et niveaux d'apports en énergie et en macronutriments**

- Concernant l'apport énergétique, 22 études ont été identifiées. Elles sont présentées dans le tableau 7 de l'annexe 12. Les niveaux d'apport énergétique des participants, lorsqu'ils sont rapportés, varient entre 1300 et 2300 kcal/j chez les femmes, entre 1200 et 3200 kcal /j chez les hommes, et entre 1400 et 2400 kcal/j chez les enfants (2 à 10 ans). Certaines réalisent des analyses séparées en fonction des caractéristiques des sujets (sexe, statut ménopausique, IMC, etc.). La très grande majorité des analyses ne montre pas d'association significative entre concentration sanguine d'IGF-1 et apport énergétique (Kaklamani *et al.*, 1999 ; Mucci *et al.*, 2001 ; Allen *et al.*, 2002 ; Gunnell *et al.*, 2003 ; Nagata *et al.*, 2003 ; Probst-Hensch *et al.*, 2003 ; DeLellis *et al.*, 2004 ; Hoppe *et al.*, 2004b ; Hoppe *et al.*, 2004c ; Vrieling *et al.*, 2004 ; Colangelo *et al.*, 2005 ; Larsson *et al.*, 2005 ; Rogers *et al.*, 2005 ; McGreevy *et al.*, 2007 ; Norat *et al.*, 2007 ; Karl *et al.*, 2009 ; Maruyama *et al.*, 2009) ; quelques études montrent une association positive (Holmes *et al.*, 2002 ; Heald *et al.*, 2003 ; Heald *et al.*, 2005). Giovannucci *et al.* (2003) mettent en évidence une association positive seulement chez les sujets dont l'IMC est inférieur à 25 kg/m². Une seule étude aboutit à une association négative entre l'apport énergétique et la concentration sanguine d'IGF-1, chez les hommes uniquement (Chang *et al.*, 2002).

- Concernant les apports protéiques (Annexe 12 : tableau 7), de nombreuses études ont été réalisées. Pour l'apport protéique total et l'apport en protéines d'origine animale, les conclusions sont partagées : une partie des études met en évidence une association positive (*protéines totales* : Norat *et al.* (2007), Crowe *et al.* (2009), Kerver *et al.* (2010), Budek *et al.* (2007b), McGreevy *et al.* (2007), Larsson *et al.* (2005), Rogers *et al.* (2005), Hoppe *et al.* (2004c), Heald *et al.* (2003), Giovannucci *et al.* (2003), Holmes *et al.* (2002) ; *protéines d'origine animale* : Rogers *et al.* (2005), Hoppe *et al.* (2004c), Giovannucci *et al.* (2003) ; Allen *et al.* (2002) ; Holmes *et al.* (2002)) ; l'autre partie ne met pas en évidence d'association significative (*protéines totales* : Maruyama *et al.* (2009), Karl *et al.* (2009), Budek *et al.* (2007a) ; Colangelo *et al.* (2005), DeLellis *et al.* (2004) ; Vrieling *et al.* (2004) ; Hoppe *et al.* (2004b), Gunnell *et al.* (2003) ; Nagata *et al.* (2003) ; *protéines d'origine animale* : Kerver *et al.* (2010), Colangelo *et al.* (2005), Vrieling *et al.* (2004) ; Nagata *et al.* (2003), Baibas *et al.* (2003) , Holmes *et al.* (2002)). Pour les protéines d'origine végétale, sur les 9 études disponibles, 8 ne mettent pas en évidence d'association significative (Holmes *et al.*, 2002 ; Nagata *et al.*, 2003 ; Hoppe *et al.*, 2004c ; Vrieling *et al.*, 2004 ; Rogers *et al.*, 2005 ; Budek *et al.*, 2007b ; Crowe *et al.*, 2009 ; Kerver *et al.*, 2010). Concernant certaines protéines (de lait, de viande, ou encore de soja), les études sont peu nombreuses, aux conclusions hétérogènes et ne permettent donc pas de conclure.

- Concernant les lipides (Annexe 12 : tableau 7), les conclusions sont partagées concernant les lipides totaux (associations positives observées dans les études de Heald *et al.* (2003 & 2005), Kaklamani *et al.* (1999) ; associations non significatives dans les études de Crowe *et al.* (2009), Norat *et al.* (2007) ; McGreevy *et al.* (2007), Larsson *et al.* (2005) ; DeLellis *et al.* (2004) ; Gunnell *et al.* (2003) ; Giovannucci *et al.* (2003) ; Nagata *et al.* (2003) ; Probst-Hensch *et al.* (2003), Allen *et al.* (2002) ; associations négatives dans les études de Holmes *et al.* (2002) et Rogers *et al.* (2005)). Lorsque l'on distingue les acides gras saturés, polyinsaturés ou monoinsaturés, la majorité des études ne met pas en évidence d'association.

- Concernant les glucides (Annexe 12 : tableau 7), la majorité des études disponibles ne met pas en évidence d'association, ni pour les glucides totaux (Mucci *et al.*, 2001 ; Allen *et al.*, 2002 ; Holmes *et al.*, 2002 ; Giovannucci *et al.*, 2003 ; Nagata *et al.*, 2003 ; Probst-Hensch *et al.*, 2003 ; Larsson *et al.*, 2005 ; Rogers *et al.*, 2005 ; Crowe *et al.*, 2009 ; Maruyama *et al.*, 2009 ; Kerver *et al.*, 2010), ni pour les fibres (Holmes *et al.*, 2002 ; Baibas *et al.*, 2003 ; Nagata *et al.*, 2003 ; Probst-Hensch *et al.*, 2003 ; McGreevy *et al.*, 2007 ; Kerver *et al.*, 2010) ni pour l'amidon (Allen *et al.*, 2002 ; Holmes *et al.*, 2002 ; Giovannucci *et al.*, 2003 ; Nagata *et al.*, 2003 ; Rogers *et al.*, 2005 ; Crowe *et al.*, 2009). Les études sur les sucres simples sont très peu nombreuses et ne mettent pas non plus en évidence d'associations (Rogers *et al.*, 2005 ; Crowe *et al.*, 2009).

▪ **Études sur les liens entre concentration sanguine d'IGF-1 et niveaux d'apports en micronutriments**

Les études d'observation sur les liens entre la concentration sanguine d'IGF-1 et les niveaux d'apports en micronutriments sont nombreuses (Annexe 12 : tableaux 8 et 9).

Certains micronutriments ont été très peu étudiés (certaines vitamines B, carotènes, vitamine K, manganèse, cuivre, etc.), tandis que d'autres ont fait l'objet d'un nombre plus élevé d'études. C'est le cas du calcium, pour lequel 14 études ont été identifiées. La plupart d'entre elles mettent en évidence une association positive (Ma *et al.*, 2001 ; Holmes *et al.*, 2002 ; Gunnell *et al.*, 2003 ; Probst-Hensch *et al.*, 2003 ; Rogers *et al.*, 2005 ; Budek *et al.*, 2007b ; Norat *et al.*, 2007 ; Esterle *et al.*, 2009 ; Maruyama *et al.*, 2009 ; Kerver *et al.*, 2010) ; les autres ne mettent pas en évidence d'association significative (Nagata *et al.*, 2003 ; Larsson *et al.*, 2005 ; McGreevy *et al.*, 2007). Concernant, le zinc, les résultats sont plus contrastés. La plupart des études sur le magnésium et le phosphore ne mettent pas en évidence d'association entre leur niveau d'apport et la concentration sanguine d'IGF-1.

Pour conclure, la majorité des études d'observation ne met pas en évidence d'association entre concentration sanguine d'IGF-1 et l'apport énergétique total. Les résultats des études sont plus partagés concernant l'apport protéique total et d'origine animale, ainsi que l'apport lipidique total (association positive ou absence d'association avec la concentration sanguine d'IGF-1). La plupart des études sur les autres macronutriments (acides gras monoinsaturés, polyinsaturés, saturés, glucides totaux, amidon, glucides simples, fibres) ne rapporte pas d'association significative. Concernant les micronutriments, la littérature s'est largement intéressée à l'apport calcique compte tenu de sa présence dans le lait et les produits laitiers. La plupart des études met en évidence une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le niveau d'apport en calcium.

Il est nécessaire de rappeler que l'interprétation de l'ensemble des études sur un facteur donné en dehors d'une méta-analyse doit être réalisée avec une très grande prudence. De plus, pour l'analyse de l'association pour un nutriment donné, la plupart des études ne réalise pas d'ajustement sur les autres nutriments considérés, à l'exception d'un ajustement sur l'apport énergétique. Par ailleurs, si les études d'observation permettent de mettre en évidence certaines associations, elles ne permettent pas d'en inférer une relation de cause à effet entre les niveaux d'apports en certains nutriments et la concentration sanguine d'IGF-1. Il est nécessaire de confronter ces résultats aux données des études d'intervention.

4.2.2 Études d'intervention

Les études identifiées réalisées chez l'Homme peuvent être classées en plusieurs catégories :

- études relatives à l'effet du jeûne sur la concentration sanguine d'IGF-1 ;
- études relatives à l'effet de la restriction calorique ;
- études relatives à l'effet de la supplémentation énergétique ;
- études relatives à l'effet de l'apport protéique ;
- études relatives à l'effet de modifications de régimes alimentaires ;
- études relatives aux effets de certains aliments (hors lait et produits laitiers)

Comme pour les études d'observation, dans certaines études, des analyses séparées sont réalisées en fonction des caractéristiques des sujets (IMC, sexe, etc.).

▪ **Effet de l'apport énergétique sur la concentration sanguine d'IGF-1 (Annexe 12 : tableau 10)**

- Études relatives à l'effet du jeûne sur la concentration sanguine d'IGF-1

Huit études d'intervention ont été identifiées (Merimee *et al.*, 1982 ; Isley *et al.*, 1983 ; Clemmons *et al.*, 1985 ; Bang *et al.*, 1994 ; Riedel *et al.*, 1995 ; Bereket *et al.*, 1996 ; Maccario *et al.*, 2001 ; Chen *et al.*, 2005). Les durées de jeûne sont comprises entre 12 h et 5 jours et les effectifs des études sont particulièrement peu élevés (entre 5 et 17 sujets).

Sept analyses ont été réalisées chez des sujets normo-pondéraux (Merimee *et al.*, 1982 ; Isley *et al.*, 1983 ; Clemmons *et al.*, 1985 ; Bang *et al.*, 1994 ; Riedel *et al.*, 1995 ; Maccario *et al.*, 2001 ; Chen *et al.*, 2005). Elles montrent des diminutions de concentration sanguine d'IGF-1 (de 12 à 64 % selon les études), à l'exception de l'étude de Riedel *et al.* (1995), qui ne montre pas d'altération de la concentration sanguine d'IGF-1.

Chez les sujets obèses, les résultats sont plus hétérogènes : trois analyses mettent en évidence une absence de modification de la concentration sanguine d'IGF-1 (Bang *et al.*, 1994 ; Riedel *et al.*, 1995 ; Maccario *et al.*, 2001), une analyse met en évidence une diminution (Bang *et al.*, 1994). Bang *et al.*, (1994) obtiennent des résultats différents selon la présence ou l'absence d'un diabète de type 2 chez les individus.

Deux études s'intéressent aux effets du type de réalimentation sur la restauration de la concentration sanguine d'IGF-1. Elles montrent que la réalimentation est moins efficace lorsqu'elle est déficiente en protéines ou en acides aminés indispensables (Isley *et al.*, 1983 ; Clemmons *et al.*, 1985). Par ailleurs, une diminution des concentrations sanguines d'IGF-1 est généralement observée dans des situations de dénutrition et de malnutrition protéino-énergétique chroniques (Thissen *et al.*, 2005), IGF-1 étant alors considéré comme un marqueur de l'état nutritionnel.

- Études relatives à l'effet de la restriction calorique et/ou d'un déficit énergétique

D'autres études se sont intéressées aux effets de restriction calorique plus ou moins intense et de durées variables (de 6 jours à 1 an). Les résultats obtenus varient selon les études.

Cinq études (Musey *et al.*, 1993 ; Smith *et al.*, 1995 ; Wabitsch *et al.*, 1996 ; De Pergola *et al.*, 1998 ; Ben Ounis *et al.*, 2010) mettent en évidence une diminution de la concentration sanguine d'IGF-1. Ces diminutions sont observées pour des restrictions caloriques d'intensités variables : régime LCD (low calorie diet, apport énergétique d'environ 1000 kcal/j), régime VLCD (very low calorie diet, apport énergétique d'environ 400 kcal/j), de durées variables (6 j à 8 semaines). Quatre de ces études ont porté sur des sujets obèses ou en surpoids. Dans certaines études, la restriction calorique est couplée à une augmentation du niveau d'activité physique. Dans une étude de deux semaines, une diminution de la concentration sanguine d'IGF-1 est observée chez les sujets suivant des régimes hypocaloriques riches en lipides ou en glucides, mais ce n'est pas le cas chez les sujets suivant un régime riche en protéines (Musey *et al.*, 1993). Par ailleurs, Rarick *et al.* (2007), chez 26 hommes pratiquant une activité physique régulière, observent l'effet d'un déficit énergétique induit par une augmentation de la dépense énergétique pendant 7 jours : après augmentation de la dépense énergétique de 20 %, les sujets reçoivent ou non une compensation énergétique. Les auteurs observent une diminution d'IGF-1 similaire dans les 2 groupes.

D'autres études n'observent pas de modification de la concentration sanguine d'IGF-1 après restriction calorique. C'est le cas de l'étude de Rasmussen *et al.* (2006) qui soumet des sujets normo-pondéraux, obèses ou anciens obèses à un régime VLCD pendant 4 jours. On peut souligner toutefois que la durée de cette étude est particulièrement courte. Dans l'étude de Gama *et al.* (1990), un régime VLCD apportant 445 kcal/j pendant 3 semaines n'entraîne pas de modification de la concentration sanguine d'IGF-1 chez 7 sujets obèses. Fontana *et al.* (2008) n'observent pas non plus de modification de la concentration sanguine d'IGF-1 après une restriction calorique de 20 % chez 46 sujets pendant 1 an. Les auteurs attribuent cette absence d'effet à un apport protéique élevé dans la population étudiée. Pour tester cette hypothèse, ils ont soumis 6 sujets à une restriction énergétique de 20 % couplée ou non à une diminution de l'apport protéique (passage de 1,67 g/kg/j à 0,95 g/kg/j) pendant 3 semaines. Ils observent une diminution de 25 % de la concentration sanguine moyenne d'IGF-1 (de 194 à 152 ng/mL). Ils concluent que l'apport protéique pourrait être un facteur clé de la variation de la concentration sanguine d'IGF-1. Toutefois, il est important de noter que les deux volets de cette étude se déroulent sur des durées très différentes (1 an vs. 3 semaines).

Enfin, 4 études observent une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 de 12 à 25 % chez des sujets adultes obèses ou en surpoids (Dall'Aglio *et al.*, 2002 ; Lien *et al.*, 2009 ; Belobrajdic *et al.*, 2010 ; Redman *et al.*, 2010), après restriction calorique de 25 à 35 % sur des périodes de 3 à 6 mois. Ces

restrictions peuvent être couplées à une augmentation du niveau d'activité physique (programmes de perte de poids).

- Études relatives à l'effet de la supplémentation énergétique

Cinq études portant sur les effets d'une supplémentation énergétique ont été identifiées (Forbes *et al.*, 1989 ; Lopez-Jaramillo *et al.*, 1992 ; Bos *et al.*, 2001 ; Ballard *et al.*, 2005 ; Woodside *et al.*, 2006). Il est difficile d'interpréter leurs résultats notamment du fait de la variabilité importante au niveau des protocoles expérimentaux. En effet, les populations étudiées sont très variables (personnes âgées dénutries, enfants dont les apports en énergie et protéines sont inférieurs aux recommandations, hommes et femmes en bonne santé, etc.). Les suppléments donnés aux sujets diffèrent en termes de composition (celle-ci étant toutefois peu décrite dans certaines études) et l'apport énergétique qu'ils représentent est extrêmement variable (de 300 à 2300 kcal/j). Les durées d'intervention sont comprises entre 7 j et 6 mois. Quatre études montrent une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1, tandis que la cinquième ne met pas en évidence de modification (Bos *et al.*, 2001). Une étude montre une augmentation plus importante d'IGF-1 dans le groupe recevant le supplément riche en protéines par rapport au groupe recevant le supplément riche en glucides (Ballard *et al.*, 2005).

Dans les études d'intervention, les conditions d'expérimentation sont très variables selon les études, notamment en termes de durée et d'intensité de la restriction ou de la supplémentation énergétique, de niveau d'activité physique, de caractéristiques pondérales des sujets. Ces disparités peuvent expliquer en partie les effets différents de la variation du niveau d'apport énergétique sur la concentration sanguine d'IGF-1 observés. Toutefois, certaines tendances se dessinent :

- chez des sujets normo-pondéraux, il est fréquemment observé une diminution de la concentration sanguine d'IGF-1 suite à une restriction calorique et une augmentation de la concentration d'IGF-1 en cas de supplémentation énergétique ;
- les sujets obèses ou en surpoids présentent parfois des réponses spécifiques pouvant résulter de modifications métaboliques liées à la composition corporelle : le jeûne total ne modifie pas la concentration sanguine d'IGF-1 dans la plupart des cas ; la restriction calorique entraîne des réponses hétérogènes (augmentation, diminution, ou absence de modification de la concentration sanguine d'IGF-1).

Par ailleurs, certains résultats suggèrent que les effets de la restriction calorique sur la concentration sanguine d'IGF-1 pourraient être modulés par le niveau d'apport protéique : maintien de la concentration sanguine d'IGF-1 malgré une restriction calorique et restauration plus efficace de la concentration sanguine d'IGF-1 après restriction calorique.

Pour rappel, la majorité des études d'association (cf. § 4.2.1) ne met pas en évidence d'association significative entre niveau d'apport énergétique et concentration sanguine d'IGF-1.

▪ Études relatives à l'effet de l'apport protéique (Annexe 12 : tableau 11)

Treize études d'intervention sur les effets de l'apport protéique sur la concentration sanguine d'IGF-1 ont été identifiées. Les durées d'intervention varient de 6 jours à 1 an et les sujets sont d'âge, de poids, de sexe et de niveau d'activité physique différents. Les résultats observés sont très hétérogènes. Du fait de protocoles expérimentaux extrêmement variés, il est difficile d'attribuer une tendance observée à un paramètre donné. La restriction protéique induite dans certaines études peut notamment être en deçà (Smith *et al.*, 1995 ; Castaneda *et al.*, 2000 ; Ormsbee *et al.*, 2007 ; Alemany *et al.*, 2008) ou au-delà (Rarick *et al.*, 2007 ; Arciero *et al.*, 2008 ; Fontana *et al.*, 2008) de l'ANC (ANC = 0,83 g/kg pc/j, (Afssa 2007)).

Smith *et al.* (1995) et Castaneda *et al.* (2000) observent des diminutions de la concentration sanguine d'IGF-1 dans les groupes soumis à un régime à basse teneur en protéines (0,66 et 0,45 g/kg pc/j pendant 6 j ou 10 semaines).

Par ailleurs, certaines études se déroulent dans des situations de déficits énergétiques, qui peuvent être induits par une augmentation de la dépense énergétique et/ou par une restriction calorique (Rarick *et al.*, 2007 ; Alemany *et al.*, 2008 ; Fontana *et al.*, 2008). Dans l'étude de Rarick *et al.* (2007), une situation de déficit énergétique de 1000 kcal/j pendant 7 jours est induite par une augmentation de la dépense énergétique. Une diminution d'IGF-1 est observée. Elle est similaire quel que soit le niveau d'apport protéique. Dans l'étude d'Alemany *et al.* (2008), 34 militaires sont soumis pendant 8 jours à une restriction calorique (régime à 1550 kcal), une activité physique intense (dépense = 4000 kcal/j) ainsi qu'à une

limitation du temps de sommeil à 4 h/nuit. L'apport protéique (0,5 vs. 0,9 g de protéines/kg de poids corporel (pc) par jour) est sans effet sur la diminution de la concentration sanguine d'IGF-1 d'environ 50 % constatée pendant les 4 premiers jours, tandis que la diminution d'IGF-1 entre le 4^{ème} et 8^{ème} jour n'a lieu que dans le groupe recevant 0,5 g/kg pc/j de protéines (apport inférieur au besoin nutritionnel moyen, BNM= 0.66 g/kgpc/j). Dans l'étude de Fontana *et al.* (2008) déjà décrite plus haut, la restriction calorique de 25 % instaurée pendant 3 semaines entraîne une diminution d'IGF-1 seulement lorsqu'elle est couplée à une diminution de l'apport protéique (passage de 1,67 à 0,95 g/kg pc/j).

Dans ces quelques études, les conditions d'intervention peuvent être extrêmes. De plus, les périodes d'intervention sont relativement courtes (de quelques jours à 3 semaines). Une étude a été réalisée sur une durée plus longue. Dans une étude de restriction calorique d'environ 15 à 18 % sur une durée de 1 an chez 47 femmes ménopausées, Sukumar *et al.* (2011) montrent que la concentration sanguine d'IGF-1 augmente uniquement dans le groupe recevant un apport protéique représentant 24 % de l'apport énergétique total (AET) (augmentation de 20 %), alors qu'aucune modification n'est observée chez les sujets recevant un apport protéique représentant 18 % de l'AET.

Plusieurs études ont par ailleurs été réalisées en l'absence de déficit calorique et dans des contextes d'apports protéiques supérieurs aux besoins (Ballard *et al.*, 2005 ; Willoughby *et al.*, 2007 ; Arciero *et al.*, 2008 ; Hunt *et al.*, 2009). Dans l'étude d'Arciero *et al.* (2008), réalisée chez 24 sujets obèses ou en surpoids, une augmentation de l'apport protéique de 15-18% à 40-43% de l'AET (soit de 80-90 g/j à 150-190 g/j) entraîne une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 similaire (environ 23 %) dans les groupes pratiquant ou non un exercice physique (environ 400-500 kcal/semaine). Une augmentation de l'apport protéique de 15-18 % à 25 % de l'AET (soit de 90 à 110 g/j) dans le groupe pratiquant un exercice physique est sans effet sur la concentration sanguine d'IGF-1. Dans une étude chez 25 jeunes adultes, la concentration sanguine d'IGF-1 est supérieure dans le groupe supplémenté en protéines (apport protéique total = 2,2 g/kg pc/j, soit 160 g/j) par rapport au groupe recevant un supplément glucidique (apport protéique total = 1,1 g/kg pc/j, soit 80 g/j) après 6 mois d'intervention, pour un apport énergétique identique entre les 2 groupes (Ballard *et al.*, 2005). De même, après 10 semaines de supplémentation, on observe une concentration sanguine d'IGF-1 plus élevée chez des hommes soumis à des sessions d'exercice physique recevant un supplément protéique que chez des hommes recevant un supplément isocalorique glucidique (Willoughby *et al.*, 2007). Par ailleurs, dans une étude chez 47 personnes âgées hospitalisées (AET ≈ 1230 kcal ; apport protéique initial ≈ 77 g/j), la consommation d'un supplément protéique de 20 g (15 g de protéines et 5 g d'acides aminés indispensables) pendant 4 semaines entraîne une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1, celle-ci atteignant un plateau après 2 semaines. Dans le groupe recevant également 30 mg/j de zinc, l'augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 est plus rapide.

Enfin, dans une étude en cross over (Hunt *et al.*, 2009) chez 27 femmes ménopausées, on observe une concentration sanguine d'IGF-1 plus élevée dans un groupe recevant pendant 7 semaines 1,66 g/kg pc/j (soit 20% de l'AET) de protéines par rapport au groupe recevant 0,85 g/kg pc/j (soit 10 % de l'AET). Le niveau d'apport en calcium (700 vs. 1500 mg/j environ) est sans effet sur la concentration sanguine d'IGF-1.

L'étude d'Ormsbee *et al.* (2007) teste par ailleurs l'effet de l'apport protéique dans le contexte d'un niveau d'activité physique augmenté (+ 500 kcal) pendant 6 jours, mais sans déficit énergétique : quel que soit le niveau d'apport protéique (0,6 ; 1,2 ou 2,3 g/kg pc/j soit respectivement 50, 100 ou 200 g/j), on observe une diminution d'IGF-1, non différente entre les groupes.

Ainsi, les données suggèrent que l'augmentation du niveau d'apport protéique total pourrait être à l'origine d'une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1, notamment en l'absence de déficit énergétique. Cependant cet effet n'est pas systématiquement observé dans les études et pourrait être modulé par le niveau d'activité physique. Les études ayant modifié l'apport protéique en deçà de l'ANC ne sont pas pertinentes pour décrire l'effet des protéines dans les gammes de variations comprises entre l'ANC et l'apport protéique moyen estimé en France à 1,4 g/kg pc/j (Afssa 2007). Par ailleurs, il existe une grande variabilité d'expression de l'apport protéique : % de l'AET, en g/j ou encore g/kg pc/j qui ne permet pas toujours de comparaisons inter-études. Ces données sont cohérentes avec les conclusions des études d'observation qui indiquent, selon les cas, une association positive ou une absence d'association significative entre le niveau d'apport protéique total et la concentration sanguine d'IGF-1.

▪ **Études relatives à l'effet du type de protéines ou de certains acides aminés spécifiques (Annexe 12 : tableau 11)**

L'effet de la consommation de certains acides aminés spécifiques sur la concentration sanguine d'IGF-1 a été testé dans quelques études. L'effet des acides aminés indispensables sur la concentration sanguine d'IGF-1 a été observé dans l'étude de Clemmons *et al.* (1985) déjà décrite plus haut dans laquelle la réalimentation après 5 jours de jeûne est moins efficace pour la restauration de la concentration sanguine d'IGF-1 en cas d'apport bas en acides aminés indispensables (à apport protéique total égal).

Concernant d'autres acides aminés spécifiques, Hurson *et al.* (1995) ont mis en évidence une concentration sanguine d'IGF-1 supérieure de 45 % chez des hommes âgés recevant pendant 14 jours une supplémentation en arginine à une dose supra-nutritionnelle de 17 g/j par rapport au groupe témoin. Toutefois, dans une autre étude, les auteurs mettent en évidence une diminution de la concentration sanguine d'IGF-1 après 21 jours d'une supplémentation d'arginine à la même dose (Blazejewski *et al.*, 2009). D'autres études de supplémentation en arginine à doses nutritionnelles ne mettent pas en évidence d'effet significatif sur la concentration sanguine d'IGF-1 (Corpas *et al.*, 1993 ; Fayh *et al.*, 2007 ; Forbes *et al.*, 2011).

- Les matières protéiques laitières ont fait l'objet de quelques études par ailleurs. Dans une étude d'intervention randomisée en double aveugle de 7 jours (Hoppe *et al.*, 2009b), 57 garçons prépubères ont reçu soit une boisson enrichie en caséine soit une boisson enrichie en protéines solubles du lait. Les boissons (540 mL) contiennent respectivement 10,5 g de protéines solubles du lait et 42 g de caséines, soit les teneurs contenues dans 1,5 L de lait. Cette étude met en évidence que la concentration sanguine d'IGF-1 augmente de 15 % dans le groupe recevant la boisson enrichie en caséines, tandis qu'aucune augmentation n'est observée dans le groupe recevant la boisson enrichie en protéines solubles du lait. Il est difficile d'interpréter les résultats de cette étude en faveur d'un effet différentiel du type de protéine consommé : en effet, l'apport protéique total est augmenté de 51 % dans le groupe recevant les caséines et de 17 % dans le groupe recevant les protéines solubles du lait ; l'augmentation d'IGF-1 est observée dans le groupe recevant l'apport protéique de plus important.

De plus, une étude réalisée chez 45 femmes âgées (environ 80 ans) présentant un apport en protéines en deçà de l'ANC pour les personnes âgées montre qu'une supplémentation de 20 g de caséines, de 20 g de protéines solubles du lait, ou de 15 g de protéines solubles du lait et de 5 g d'acides aminés indispensables par jour entraîne une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 (entre 50 et 65 % selon les groupes). Cette augmentation n'est pas significativement différente entre les trois groupes, suggérant que le type de protéines est sans effet sur l'augmentation observée. De plus, la concentration sanguine d'IGF-1 augmente uniquement au cours des 7 premiers jours de l'étude et se stabilise par la suite (Chevalley *et al.*, 2010).

- Les matières protéiques de soja ont par ailleurs fait l'objet de nombreuses études d'intervention. Deux études chez des femmes ménopausées (McLaughlin *et al.*, 2011 ; Teas *et al.*, 2011) montrent que la consommation de matières protéiques de soja (50 ou 67 g selon l'étude) sur des durées de une à 10 semaines, entraîne une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1, de 16 et 25 % selon l'étude. Une étude chez des hommes et des femmes de 50 à 80 ans montre que la consommation de 40 g de matières protéiques de soja, qu'elles contiennent ou non des isoflavones, augmente modestement mais significativement la concentration sanguine d'IGF-1 de 4 à 8 % (Adams *et al.*, 2003). Enfin, une autre étude réalisée chez 154 femmes non ménopausées ne met pas en évidence de modification de la concentration sanguine d'IGF-1 chez des sujets consommant pendant 3 mois 40 g de matières protéiques de soja, contenant ou non des isoflavones (Gann *et al.*, 2005).

La plupart des études sur les matières protéiques de soja mettent en évidence une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1. Toutefois, du fait des protocoles expérimentaux, il n'est pas possible d'attribuer spécifiquement l'effet observé aux matières protéiques de soja, l'apport protéique total étant augmenté dans ces études. L'éventuel effet des isoflavones, pouvant être présentes dans les matières protéiques de soja utilisées dans les études, sera analysé plus loin.

- Une équipe a comparé les effets de la consommation de matières protéiques de soja par rapport à la consommation de matières protéiques laitières sur la concentration sanguine d'IGF-1 (Khalil *et al.*, 2002 ; Arjmandi *et al.*, 2003 ; Arjmandi *et al.*, 2004). Dans ces trois études, les sujets reçoivent soit 40 g de matières protéiques de soja, soit 40 g de matières protéiques laitières pendant 3 mois. On observe une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 dans les deux groupes, celle-ci étant plus marquée dans le groupe recevant les matières protéiques de soja par rapport au groupe recevant les protéines de lait (augmentation comprise entre 26 et 66 % dans les groupes recevant les matières protéiques de soja et comprise entre 13 et 36 % dans les groupes recevant les matières protéiques laitières, selon les études).

Toutefois, dans une sous-analyse réalisée dans l'étude d'Arjmandi *et al.* (2003), si on ne considère que les femmes ménopausées ne prenant pas de traitement hormonal substitutif (THS), l'effet des matières protéiques laitières sur la concentration sanguine d'IGF-1 n'est plus observé tandis que l'augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 après consommation des matières protéiques de soja atteint 95 %.

Dans une quatrième étude de la même équipe (Arjmandi *et al.*, 2005), 62 femmes ménopausées ont reçu pendant un an soit un supplément de 232 kcal/j contenant, entre autres 25 g de protéines de soja et 60 mg d'isoflavones, soit un supplément de 454 kcal/j dont 25 g de protéines dont l'origine n'est pas précisée). Après un an, la concentration sanguine d'IGF-1 est augmentée dans les deux groupes, de 26 % dans le groupe « soja » et de 13 % dans le groupe « autres protéines ». Par ailleurs une diminution de l'apport énergétique total (AET) dans le groupe recevant les suppléments à base de matières protéiques de soja est observée, tandis que l'AET est augmenté dans le groupe témoin. De plus, la concentration sanguine d'IGF-1 était significativement plus basse dans ce groupe au début de l'étude. Compte tenu du protocole expérimental, ces résultats sont difficilement interprétables.

Pour résumer, les effets de deux types de protéines sur la concentration sanguine d'IGF-1 ont été principalement étudiés : les matières protéiques laitières et les matières protéiques de soja. Pour ces deux types de protéines, une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 est observée. Par ailleurs, certains résultats, obtenus par une seule équipe et nécessitant d'être confirmés, suggèrent que les effets des matières protéiques de soja sur la concentration sanguine d'IGF-1 seraient plus élevés que ceux des matières protéiques laitières. De plus, la présence d'autres substances que des protéines dans les extraits protéiques de soja, notamment les isoflavones, doit être considérée dans l'interprétation des résultats.

▪ **Effets des isoflavones et de la consommation de produits dérivés de soja**

par rapport à la concentration sanguine initiale et n'augmentent pas de façon significative dans le groupe recevant 130 mg/j. Chez les femmes non ménopausées, la concentration sanguine d'IGF-1 est plus élevée dans le groupe recevant 65 mg/j d'isoflavones par rapport au groupe recevant 130 mg/j, au cours de la période ovulatoire uniquement (Wangen *et al.*, 2000). Ces résultats ne sont pas en faveur d'une relation dose-effet linéaire.

Enfin, dans une étude chez 389 femmes ménopausées présentant une ostéopénie, la concentration sanguine d'IGF-1 dans le groupe expérimental après 24 mois de consommation quotidienne de 54 mg de génistéine est significativement plus élevée d'environ 11 % par rapport au groupe témoin recevant un placebo (Marini *et al.*, 2007).

L'étude de Woodside *et al.* (2006) peut difficilement être interprétée en termes d'effet des isoflavones dans la mesure où elle ne comporte pas de groupe témoin et où la supplémentation sous forme de barre énergétique représente des apports énergétique et protéique respectifs de 476 kcal et 18 g.

S'il existe de nombreuses études portant sur certains composés isolés du soja (matières protéiques, isoflavones), une seule étude d'intervention portant sur des produits à base de soja a été identifiée. Maskarinec *et al.* (2005) ne mettent pas en évidence de modification de la concentration sanguine d'IGF-1 chez 196 femmes non ménopausées consommant pendant 2 ans 2 produits à base de soja par jour (tofu, boisson, barres protéinées, etc.). En revanche, il existe une association positive significative entre les concentrations sanguines d'IGF-1 et l'excrétion urinaire d'isoflavones considérée par les auteurs comme un indicateur de la consommation de soja¹⁸.

Ainsi, une majorité d'études portant sur les isoflavones, quelle que soit leur origine (soja, trèfle des prés), ne montre pas d'effet de la supplémentation en isoflavones sur la concentration sanguine d'IGF-1. Lorsqu'un effet est observé, l'âge, le sexe, les statuts ménopausiques et hormonaux et la prise de traitements hormonaux peuvent moduler les effets des isoflavones sur la concentration sanguine d'IGF-1, comme le suggèrent quelques études isolées. En effet, les isoflavones appartiennent à la famille des phyto-estrogènes et peuvent exercer des effets analogues à l'œstradiol à très faible dose. En outre, il peut exister des interactions avec certains constituants ou aliments.

¹⁸ Les concentrations urinaires peuvent être utilisées en tant que reflet des ingesta d'isoflavones jusqu'à des doses de l'ordre de 28 mg/j. Ceci n'est pas prouvé pour des apports alimentaires supérieurs (Afssa, 2005). Dans cette étude, la consommation de 2 produits à base de soja apporterait environ 50 mg/j.

▪ **Études relatives à l'effet de modifications de régimes alimentaires ou à des programmes nutritionnels (Annexe 12 : tableau 12)**

Certaines études se sont intéressées à l'effet de modifications relativement importantes de régimes alimentaires, dans le cadre de programmes nutritionnels pouvant faire varier simultanément de nombreux paramètres : apport énergétique, répartition de la part des différents macronutriments dans l'apport énergétique total, apport en fibres, consommation de fruits et légumes, consommation de produits d'origine animale, etc. (Remer *et al.*, 1998 ; Volek *et al.*, 2002 ; Kaaks *et al.*, 2003 ; Stolzenberg-Solomon *et al.*, 2004a ; Harber *et al.*, 2005 ; Flood *et al.*, 2008).

Deux études mettent en évidence qu'un apport protéique diminué couplé à une augmentation de la consommation de fruits et légumes est sans effet sur la concentration sanguine d'IGF-1 (Remer *et al.*, 1998 ; Kaaks *et al.*, 2003). Par ailleurs, Harber *et al.* (2005) et Volek *et al.* (2002) observent que la diminution de l'apport glucidique (5 – 8 % de l'AET) couplée à une augmentation de l'apport lipidique (60 % de l'AET) sur des durées de 1 à 6 semaines est sans effet sur la concentration sanguine d'IGF-1. Dans une étude (Ngo *et al.*, 2002), la consommation d'un régime contenant moins de 10 % de lipides, de 15 à 20 % de protéines et de 70 à 75 % de glucides pendant 11 jours entraîne une diminution de la concentrations sanguine d'IGF-1.

Du fait de ces modifications superposées, il n'est pas possible d'attribuer un effet observé à une modification donnée.

▪ **Études relatives à d'autres aliments ou facteurs alimentaires étudiés (Annexe 12 : tableau 13)**

Enfin, certains facteurs alimentaires ont été analysés de façon isolée dans une seule étude, ce qui ne permet pas conclure quant à l'effet de leur consommation sur la concentration sanguine d'IGF-1.: tomate (McLaughlin *et al.*, 2011) ; graines de lin (Sturgeon *et al.*, 2011) ; pruneaux (Arjmandi *et al.*, 2002) ; alcool (Lavigne *et al.*, 2004).

L'effet de l'apport de calcium a été analysé dans 2 études d'intervention : l'une ne met pas en évidence d'effet de la consommation de calcium sur la concentration sanguine d'IGF-1 (Hunt *et al.*, 2009), l'autre rapporte une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1, suite à la supplémentation par un complément alimentaire apportant 300 mg de calcium / jour pendant 8 mois (Mori *et al.*, 2007).

Points clés :

- **Concernant les régimes alimentaires :** Lorsque l'on compare les régimes, omnivores, végétariens et végétaliens en particulier, il est difficile d'attribuer les différences de concentration sanguine d'IGF-1 à la seule présence ou absence de certains aliments dans le régime (viande, poisson, lait, œufs notamment), ces modifications alimentaires pouvant entraîner des modifications des apports protéique et énergétique. D'autre part, on ne peut exclure que des facteurs liés au mode de vie associés aux choix alimentaires puissent jouer le rôle de facteurs de confusion.

- **Concernant les aliments hors lait et produits laitiers :** Aucune méta-analyse n'est disponible. Or l'interprétation de l'ensemble des études sur un facteur donné en dehors d'une méta-analyse doit être réalisée avec une très grande prudence : en effet, le dénombrement des études mettant en évidence une association positive, négative ou non-significative ne rend pas compte de la réalité de l'association, car elle ne tient pas compte de la taille et de la qualité des études.

- **Concernant l'apport énergétique :** La majorité des études d'observation ne rapporte pas d'association entre la concentration sanguine d'IGF-1 et l'apport énergétique total. En ce qui concerne les études d'intervention, malgré des conditions d'expérimentation très variables, certaines tendances se dessinent, bien qu'elles ne soient pas systématiquement observées. Ainsi, chez des sujets normo-pondéraux, il a été fréquemment observé une diminution de la concentration sanguine d'IGF-1 suite à une restriction calorique et une augmentation de la concentration d'IGF-1 en cas de supplémentation énergétique. En ce qui concerne les sujets obèses ou en surpoids, ils présentent des réponses spécifiques pouvant résulter de modifications métaboliques liées à la composition corporelle : le jeûne total ne diminue pas la concentration sanguine d'IGF-1 dans la plupart des cas ; la restriction calorique entraîne des réponses hétérogènes (augmentation, diminution, ou absence de modification de la concentration sanguine d'IGF-1).

- **Concernant l'apport protéique :** Les données suggèrent que l'augmentation de l'apport protéique total pourrait être à l'origine d'une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1, notamment

en l'absence de déficit énergétique. Cependant, cet effet n'est pas systématiquement observé dans les études et pourrait être modulé par le niveau d'activité physique. Ces résultats sont cohérents avec les conclusions des études d'observation qui indiquent, selon les études, une association positive ou une absence d'association significative entre le niveau d'apport protéique total et la concentration sanguine d'IGF-1. Concernant l'effet spécifique d'un type de protéines, 2 types de protéines ont été principalement étudiés : les matières protéiques laitières et les matières protéiques de soja. Prises ensemble, les études tendent à indiquer que la consommation de ces deux types de protéines augmente la concentration d'IGF-1, mais les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à un effet plus important d'un des 2 types.

- *Concernant les autres nutriments* : Il existe de nombreuses études d'association concernant des nutriments spécifiques qui souvent n'ajustent pas sur les autres nutriments dans les analyses. Concernant l'apport lipidique total, les résultats des études sont hétérogènes, avec une association positive ou une absence d'association avec la concentration sanguine d'IGF-1. La plupart des études sur les autres macronutriments (acides gras mono-insaturés, poly-insaturés, saturés, glucides totaux, amidon, glucides simples, fibres) ne rapporte pas d'association significative. Concernant les vitamines et les minéraux, la littérature s'est largement intéressée à l'apport calcique et la plupart des études met en évidence une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le niveau d'apport en calcium ; il n'existe toutefois quasiment pas d'études d'intervention, ce qui ne permet pas de conclure à une relation causale.

Liens entre concentration sanguine d'IGF-1 et consommation de lait, de produits laitiers et autres facteurs alimentaires

- IGF-1 constitue le facteur de croissance le plus étudié. En ce qui concerne les autres facteurs de croissance, les données sont très parcellaires et ne permettent pas de conclure.

- A ce jour, les arguments en faveur d'une association entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1 reposent davantage sur les études d'observation que sur les études d'intervention dont la méthodologie est discutable. Pour conclure de façon formelle sur un effet qualitatif et quantitatif de la consommation de lait sur la concentration sanguine d'IGF-1, le GT recommande la conduite d'études d'intervention complémentaires chez l'adulte.

- Si ce type d'études permettaient d'établir une relation formelle causale entre consommation de lait et augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1, celle-ci serait plutôt attribuable à une stimulation de la synthèse endogène qu'à une absorption directe des facteurs de croissance ; en effet, cette seconde hypothèse est peu probable au vu de la faible quantité d'IGF-1 d'origine alimentaire susceptible de passer inchangée la barrière intestinale et le foie (cf. chapitre 3).

- Les produits laitiers constituent un groupe alimentaire très hétérogène, notamment en termes de composition, mais aussi en fonction des aliments considérés dans ce groupe selon les études, le lait pouvant être inclus ou non. L'association entre leur niveau de consommation et la concentration sanguine d'IGF-1 dans les études d'observation est plus inconstante que quand le lait est étudié seul, ce qui ne permet pas de conclure. Les études d'intervention, peu nombreuses, présentent les mêmes limites que celles décrites à propos du lait et ne permettent pas non plus de conclure.

- Concernant les autres facteurs alimentaires (régimes alimentaires, consommation de certains aliments - hors lait et produits laitiers, apports en macro- et micronutriments), l'apport énergétique et l'apport protéique sont les facteurs les plus étudiés. En dehors de ces 2 facteurs, les autres facteurs ont essentiellement fait l'objet d'études d'associations, parfois d'études d'interventions isolées, ce qui ne permet pas de conclure ; c'est le cas notamment du calcium, nutriment particulièrement étudié, pour lequel la plupart des études d'observation met en évidence une association positive entre son niveau d'apport et la concentration sanguine d'IGF-1.

L'apport énergétique et l'apport protéique constituent des déterminants majeurs de la concentration sanguine d'IGF-1 en situation de dénutrition ou de malnutrition. En dehors de ces situations physiologiques particulières, on peut retenir les points suivants :

- *Concernant l'apport énergétique* : il pourrait avoir un effet sur la concentration sanguine d'IGF-1. En effet, même si la majorité des études d'observation ne met pas en évidence d'association significative entre niveau d'apport énergétique et concentration sanguine d'IGF-1 et que les études d'intervention présentent des protocoles et des conditions d'expérimentation très variables selon les études, certaines tendances se dessinent :

- chez des sujets normo-pondéraux, il est fréquemment observé une diminution de la concentration sanguine d'IGF-1 suite à une restriction calorique et une augmentation de la concentration d'IGF-1 en cas de supplémentation énergétique ;

- les sujets obèses ou en surpoids présentent parfois des réponses spécifiques qui pourraient résulter de modifications métaboliques liées à la composition corporelle : le jeûne total ne diminue pas la concentration sanguine d'IGF-1 dans la plupart des cas ; la restriction calorique entraîne des réponses hétérogènes (augmentation, diminution, ou absence de modification de la concentration sanguine d'IGF-1).

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour conclure de façon formelle à un effet de l'apport énergétique, le quantifier et déterminer l'influence de la composition corporelle.

- *Concernant l'apport protéique* : les données disponibles suggèrent que l'augmentation de l'apport protéique total pourrait être à l'origine d'une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1, notamment en l'absence de déficit énergétique. Cependant, cet effet n'est pas systématiquement observé dans les études et pourrait être modulé par le niveau d'activité physique. Concernant l'effet spécifique d'un type de protéines, 2 types de protéines ont été principalement étudiés : les matières protéiques laitières et les matières protéiques de soja. Prises ensemble, les études tendent à indiquer que la consommation de ces deux types de protéines augmente la

concentration d'IGF-1, mais les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à un effet plus important d'un des 2 types. Des études complémentaires sont nécessaires pour conclure de façon formelle à un effet et déterminer l'influence de la composition et de la quantité des protéines sur cet effet.

Ces résultats doivent être replacés dans un contexte plus global. En effet, il est nécessaire de s'interroger :

- sur le poids des facteurs alimentaires dans la modulation de la concentration sanguine d'IGF-1 à côté d'autres facteurs dont le rôle est majeur, comme le sexe, l'âge, le patrimoine génétique, l'indice de masse corporelle et le niveau d'activité physique ;
- sur la signification physiopathologique des variations de la concentration sanguine d'IGF-1 observée dans certaines études.

5 Quels sont les liens entre les concentrations sanguines des facteurs de croissance et l'incidence des cancers ?

Après avoir abordé l'intérêt de l'utilisation des « anti-facteurs de croissance » dans les traitements anticancéreux (§ 5.1), ce chapitre analyse les études épidémiologiques ayant porté sur les liens entre les concentrations sanguines des facteurs de croissance et l'incidence des cancers (§ 5.2) et leur récurrence (§ 5.3). Comme cela sera détaillé dans ces parties, il s'agit de deux questions distinctes. En effet, la première porte sur l'intérêt de traitements anticancéreux une fois la tumeur présente, avec les spécificités qui en résultent. La seconde question étudie de façon prospective les associations entre la concentration sanguine de facteurs de croissance mesurée à un instant t et l'apparition ultérieure de cancer.

Point méthodologique

Dans les paragraphes 5.2 et 5.3, l'expertise s'est principalement appuyée sur des données épidémiologiques d'observation. Les principaux concepts épidémiologiques utilisés dans l'analyse ont été développés dans la partie 3 décrivant la méthode d'expertise.

Pour les cancers les plus fréquents¹⁹, et en raison d'une littérature abondante, l'analyse a essentiellement porté sur les méta-analyses disponibles, ainsi que sur les études publiées après ces méta-analyses. Toutefois, les méta-analyses doivent être interprétées avec précaution car plusieurs limites apparaissent. Les concentrations d'IGF ne sont pas toujours mesurées de façon standardisée entre les différentes études, ce qui rend d'autant plus problématique l'interprétation des analyses sur données individuelles. Par ailleurs, la méthodologie de détection des cas n'est pas toujours clairement rapportée. Il n'y a pas toujours de données de gravité de stade de cancer. Enfin, la méta-analyse est par définition limitée par la qualité des études originales. Une analyse critique des méta-analyses a ainsi été réalisée.

Pour les autres cancers pour lesquels aucune méta-analyse n'est disponible, les études ont été analysées individuellement.

Les études basées sur des concentrations sanguines au moment du diagnostic ne permettent pas de faire la différence entre des modifications biologiques secondaires au cancer lui-même et des modifications biologiques antérieures, candidates pour un processus étiologique. Le GT a donc privilégié les études dans lesquelles les concentrations d'IGFs ont été mesurées :

- chez des sujets non malades (études prospectives) pour évaluer l'association entre concentration sanguine d'IGF et risque de cancer (§ 5.1) ;
- chez des patients en rémission pour évaluer l'association entre concentration sanguine d'IGF et risque de récurrence (§ 5.2).

Par ailleurs, concernant les études réalisées sur modèles animaux, les procédures expérimentales mises en œuvre ne permettent pas de répondre à la problématique de ce chapitre comme cela a déjà été développé dans le chapitre 3 relatif à la méthode d'expertise.

5.1 Utilisation d'antagonistes des récepteurs aux facteurs de croissance dans le traitement de certains cancers

D'après la lettre de saisine, la question du rôle des facteurs de croissance apportés par le lait et les produits laitiers dans le risque de développer un cancer semble être renforcée par l'existence de nouveaux traitements contre le cancer utilisant des « anti-facteurs de croissance ». Cette partie permet de réaliser un point sur l'intérêt de ces molécules dans le traitement de certains cancers.

¹⁹ A titre d'information, les données relatives au nombre de cas incidents et nombre de décès pour la population française est présentée en annexe 13. Il s'agit d'estimations proposées pour l'année 2010 issues d'une modélisation statistique des données d'incidence observées dans les registres pour la période 1975-2005 inclus et des données de mortalité fournies par le CépiDc-Inserm pour la période 1975-2007. La méthode utilisée a permis d'explorer différentes hypothèses sous la forme de trois scénarii parmi lesquels un seul a été retenu car le plus probable Hospices civils de Lyon, Institut de veille sanitaire, Institut national du cancer and Francim Indlsedlm (2010). Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers>

L'utilisation de ces molécules repose sur l'existence, dans de nombreux types de tumeurs malignes, de multiples anomalies des systèmes de facteurs de croissance, en particulier au niveau des récepteurs de l'EGF (Le Bouc 2005 ; Thissen 2007). Il est important de noter ici que le terme « d'anti-facteurs de croissance » n'est pas approprié, puisque les molécules utilisées sont en fait des antagonistes des récepteurs aux facteurs de croissance.

Des antagonistes des récepteurs de l'EGF sont ainsi utilisés en oncologie. Il s'agit de nouveaux médicaments injectables (anticorps monoclonaux intraveineux), regroupés avec d'autres produits cytostatiques, sous le terme générique de biothérapie anticancéreuse. Ils sont utilisés dans le traitement de certaines formes de cancers épithéliaux essentiellement avancées et habituellement au-delà de la première ligne de traitement de chimiothérapie. Il s'agit notamment de cancers recto-coliques métastatiques et de cancers des voies aéro-digestives caractérisés par une surexpression (inconstante) du récepteur à l'EGF. Des travaux sont en cours pour l'extension de leur utilisation à d'autres tumeurs.

Deux produits ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France (Cétuximab (2004), anticorps chimérique humain-murin ; Panitumumab (2007), anticorps humanisé). Ils agissent en se liant de manière compétitive au domaine extracellulaire du récepteur à l'EGF (HER1) diminuant ainsi l'effet proliférant de ce facteur de croissance. Ils diminuent également l'action du TGF- α , favorisent l'apoptose des cellules tumorales et ont une action anti-angiogénique.

En l'absence de mutation tumorale au niveau de la voie de transduction²⁰, cette thérapeutique permet, en association avec divers protocoles de chimiothérapie cytotoxique, d'observer une réponse tumorale objective, une amélioration de la survie sans récurrence et parfois de la survie globale de ces patients. Ces produits innovants sont onéreux et leur prescription est strictement contrôlée. Leur toxicité est essentiellement cutanée. De plus, lorsqu'il s'agit d'anticorps chimériques, ils sont allergisants et nécessitent de ce fait une prémédication.

Concernant l'axe IGF, des antagonistes des récepteurs d'IGF-1 (anticorps monoclonaux) et des inhibiteurs de la voie tyrosine kinase notamment ont été utilisés expérimentalement chez l'Homme dans des essais cliniques de phase 1 et 2. Des études de phase 3 sont en cours (Heidegger *et al.*, 2011).

Par ailleurs, l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de la voie de signalisation du TGF- β est actuellement une voie de recherche pour le traitement du carcinome hépato-cellulaire (Giannelli *et al.*, 2011).

Ainsi, l'utilisation de ces différents traitements vise à inhiber les voies d'action de certains facteurs de croissance, du fait de leurs dérégulations majeures dans de nombreuses tumeurs. Ces éléments ne permettent toutefois pas de répondre à la question de l'implication des facteurs de croissance dans la survenue des cancers, qui est traitée dans la partie suivante, à partir des données prospectives disponibles.

5.2 Concentrations sanguines de facteurs de croissance et cancers

5.2.1 Cancer du poumon

La recherche bibliographique a permis d'identifier une étude cas-témoin transversale (Yu *et al.*, 1999) et plusieurs études prospectives. Comme indiqué précédemment, les études basées sur des concentrations sanguines au moment du diagnostic ne permettent pas de faire la différence entre des modifications biologiques secondaires au cancer lui-même et des modifications biologiques antérieures candidates pour un processus étiologique. En conséquence, seuls les résultats des études prospectives, où les prélèvements sont effectués avant la maladie (études cas-témoins nichées dans les cohortes), sont rapportés ci-dessous.

La publication de Morris *et al.* (2006) inclut une étude prospective réalisée au Royaume-Uni et une méta-analyse d'études prospectives. En ce qui concerne l'étude britannique (étude cas-témoins nichée dans la cohorte « British United Provident Association (BUPA) »), les concentrations d'IGF-1 et 2 et d'IGFBP-3 ont été mesurées dans des échantillons de sérum congelés avant la maladie. Au sein de cette étude (167 cas de cancers du poumon, 498 témoins), il n'existe pas d'association significative entre la concentration d'IGF-1 et le risque de cancer du poumon (OR = 1,21, IC 95 % = 0,62 – 2,35 pour le quartile supérieur par rapport au quartile inférieur). Dans la méta-analyse²¹, l'odds ratio pour l'IGF-1 est de 1,02 pour le quartile supérieur par

²⁰ en particulier les mutations de KRAS et BRAF qu'il faut rechercher avant l'initiation du traitement car elles constituent alors une contre-indication à l'utilisation de ces produits.

²¹ pas de biais de publication mis en évidence (recherche par funnel plot)

rapport au quartile inférieur (IC 95 % = 0,80–1,31 ; test d'hétérogénéité : $p = 0,64$) et de 0,98 (IC 95 % = 0,61 – 1,58) pour l'IGFBP-3.

Une autre méta-analyse (Renehan *et al.*, 2004) largement superposable à la précédente, à l'exception de 3 études²², donne des conclusions similaires en ce qui concerne l'absence d'association entre risque de cancer du poumon « non à petites cellules » et les concentrations sanguines d'IGF-1 (OR = 1,01 ; IC 95 % = 0,44 – 2,11 ; test d'hétérogénéité : $p = 0,02$) et d'IGFBP-3. Elle permet de souligner la discordance entre l'absence d'association entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer du poumon dans les études cas-témoins nichées au sein d'études de cohorte, et la forte association décrite par Yu *et al.* (1999) qui est une étude cas-témoins où le dosage est réalisé en situation de cancer.

La méta-analyse de Chen *et al.* (2009a) sur six études cas-témoins nichées²³ conclut également à l'absence d'association entre concentration sanguine d'IGF-1 (OR = 0,87 ; IC 95 % = 0,60 – 1,13 ; test d'hétérogénéité : $p > 0,10$) et risque de cancer du poumon. Par ailleurs, elle met en évidence une association inverse significative entre risque de cancer du poumon et concentration sanguine d'IGFBP-3.

Une autre équipe publie également en 2009 une méta-analyse portant sur quatre études prospectives (incluses dans la méta-analyse précédente) et une étude transversale et ne met pas en évidence d'association significative entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer du poumon (Chen *et al.*, 2009b).

Le GT estime que les données issues des études prospectives sont cohérentes et ne mettent pas en évidence d'association entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque ultérieur de cancer du poumon.

5.2.2 Cancer de la prostate

Six méta-analyses (Shi *et al.*, 2001 ; Renehan *et al.*, 2004 ; Morris *et al.*, 2006 ; Roddam *et al.*, 2008 ; Chen *et al.*, 2009b ; Rowlands *et al.*, 2009) ayant évalué les relations entre concentrations sanguines des facteurs de croissance et risques de cancer de la prostate ont été identifiées par la recherche bibliographique. De plus, deux études épidémiologiques récentes non incluses dans les méta-analyses ont été analysées (Gill *et al.*, 2010 ; Mucci *et al.*, 2010).

La première méta-analyse (Shi *et al.*, 2001) inclut 14 études cas-témoins principalement transversales. Elle montre que les sujets présentant une concentration sanguine élevée d'IGF-1 comparés à ceux présentant une concentration basse ont un risque plus élevé de cancer de la prostate (OR = 1,48 ; IC 95 % = 1,27 à 1,71 ; test d'hétérogénéité : $p < 0,001$). La même association est retrouvée pour les concentrations d'IGFBP-3, avec un odds-ratio à 1,25 (IC 95 % = 1,06 - 1,47). S'agissant majoritairement d'études transversales, ces données peuvent difficilement être interprétées et doivent être étayées par les résultats d'études prospectives.

Dans la méta-analyse publiée par Renehan *et al.* (2004), 6 études portant spécifiquement sur le cancer de la prostate, dont 3 prospectives, ont été incluses. En comparant le quartile 4 au quartile 1 des concentrations sanguines d'IGF-1 (données disponibles pour 3 études), les auteurs montrent une augmentation du risque du cancer de la prostate avec un odds-ratio de 1,49 et un intervalle de confiance variant de 1,14 à 1,95 (test d'hétérogénéité : $p = 0,002$). Pour l'IGFBP-3, l'odds-ratio est de 0,95 (IC 95 % = 0,70-1,28).

La méta-analyse de Morris *et al.* (2006) se focalise uniquement sur les études prospectives ayant évalué les relations entre facteurs de croissance et risque de cancer de la prostate. Elle inclut 9 études (dont 2 communes avec la méta-analyse de Renehan *et al.* (2004) et une portant sur la même cohorte) et a été réalisée sur 1512 cas et 2759 témoins²⁴. Les résultats montrent que lorsque l'on compare le 4^{ème} quartile de concentration sanguine d'IGF-1 au 1^{er} quartile, le risque de cancer de la prostate est significativement plus

²² Les études de Wakai *et al.*, (2002) et de Morris *et al.* (2006) (volet BUPA) sont prises en compte dans la méta-analyse de Morris *et al.* (2006), tandis que l'étude de Yu *et al.* (1999) ne l'est pas.

²³ pas de biais de publication mis en évidence (recherche par funnel plot de Begg et test d' Egger)

²⁴ pas de biais de publication mis en évidence (recherche par funnel plot)

élevé, avec un odds-ratio à 1,31 (IC 95 % = 1,03-1,67, test d'hétérogénéité : $p = 0,21$). Aucune relation n'est observée entre les concentrations d'IGF-2 ou d'IGF BP-3 et le risque de cancer de la prostate.

Roddam *et al.* (2008) ont combiné les données issues de 12 études prospectives (dont 6 communes avec la méta-analyse de Morris *et al.* (2006), une sur la même cohorte et 2 nouvelles publications) ayant évalué les relations entre concentration sanguine de facteurs de croissance et risque de cancer de la prostate dans une étude regroupant et analysant les données individuelles issues des 12 études originales. 3700 hommes avec un cancer de la prostate et 5200 témoins ont donc été inclus dans cette méta-analyse. Les résultats montrent que le risque de présenter un cancer de la prostate est plus élevé chez les patients se situant dans le quintile le plus élevé de concentration sanguine d'IGF-1 par rapport aux patients se situant dans le quintile le moins élevé (OR = 1,38 ; IC 95 % = 1,19-1,60, test d'hétérogénéité : $p = 0,36$; $i^2 = 0,08$). Par contre, les concentrations sanguines d'IGF-2 et d'IGFBP-2 ne sont pas associées au risque de cancer de la prostate. Une association entre risque de cancer de la prostate et concentration d'IGFBP-3 est mise en évidence. Toutefois, elle pourrait être indirecte du fait de la corrélation hautement significative observée entre les concentrations d'IGF-1 et d'IGFBP-3.

Chen *et al.* (2009b) ont réalisé une méta-analyse sur 13 études prospectives et 8 études transversales incluant au total 5482 cas et 9415 témoins, sans estimations séparées entre études prospectives et transversales. Ils concluent à une association positive entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer de la prostate (OR = 1,24 entre les catégories extrêmes ; IC 95 % = 1,01-1,53 ; $p = 0,049$; test d'hétérogénéité : $p = 0,001$). Concernant IGFBP-3, ils observent une association négative entre concentration sanguine d'IGFBP-3 et risque de cancer avancé (OR = 0,44 ; IC 95 % = 0,25-0,77).

La méta-analyse la plus récente (Rowlands *et al.*, 2009) est probablement la plus intéressante car elle tient compte de toutes les analyses publiées à ce jour mais fait des analyses séparées en fonction du type d'études (prospectives ou transversales). Le nombre d'études incluses dans cette analyse est de 47 (dont 16 prospectives) avec un nombre de cas de cancers de la prostate égal à 7481²⁵. En ce qui concerne l'IGF-1, les résultats globaux (issus des 47 études) montrent une association positive entre sa concentration et le risque de cancer de la prostate (OR = 1,21 ; IC 95 % = 1,07-1,36 pour toute augmentation d'un écart-type de la concentration sanguine d'IGF-1 ; test d'hétérogénéité : $i^2 > 75$ %). Cependant, ces résultats sont probablement surestimés du fait de l'inclusion des résultats des études transversales. En effet, lorsque ces dernières études sont considérées à part, l'odds-ratio calculé est de 1,26 (IC 95 % = 1,05-1,52). Lorsque l'on considère uniquement les études prospectives, aucune association statistiquement significative n'est mise en évidence, avec un odds-ratio de 1,07 (IC 95 % = 0,97-1,18 ; test d'hétérogénéité : $i^2 = 59$ %). En ce qui concerne les concentrations sanguines d'IGF-2, aucune association statistiquement significative n'est mise en évidence par rapport au risque de cancer de la prostate. En ce qui concerne les concentrations sanguines d'IGFBP-3, il semblerait qu'une concentration élevée de ce marqueur soit associée à une diminution du risque de cancer de la prostate (OR = 0,88 ; IC 95 % = 0,79-0,98). Toutefois, l'effet semble être mis en évidence principalement dans les études transversales. En effet, lorsque l'on se focalise sur les études prospectives, aucune association n'est retrouvée entre concentration d'IGFBP-3 et risque de cancer de la prostate.

Outre ces méta-analyses, deux autres études prospectives postérieures sont à prendre en considération. L'étude de Mucci *et al.* (2010) incluant 545 cas et 545 témoins, ne rapporte aucune relation significative entre concentration d'IGF-1 libre et cancer de la prostate. L'autre étude (Gill *et al.*, 2010), portant sur 467 cas de cancers de la prostate et 934 témoins, ne met pas en évidence de relation entre concentrations sériques de facteurs de croissance (IGF-1, IGF-2, IGFBP-1 et IGFBP-3) et risque de cancer de la prostate, dans la population totale. En revanche, lorsque l'origine ethnique est prise en compte, le risque relatif associé au dernier par rapport au premier tertile de concentration sanguine d'IGF-1 est significativement bas chez les afro-américains (OR = 0,54 ; IC 95 % = 0,32-0,90) et significativement élevé chez les latino-américains (OR = 2,96 ; IC 95 % = 1,19-7,40), tandis qu'il n'existe aucune association significative pour les américains d'origine japonaise (OR = 1,11 ; IC 95 % = 0,53-2,35).

²⁵ pas de biais de publication mis en évidence pour IGF-1 ; biais de publication mis en évidence pour IGFBP-3 et IGFBP-2 (recherche par funnel plot et tests de Begg et d'egger)

Les deux méta-analyses utilisant uniquement des études prospectives concluent à une augmentation du risque de cancer de la prostate de l'ordre de 30 à 40 % chez les hommes dont la concentration sanguine d'IGF-1 est située dans les 20 à 25 % les plus élevés par rapport aux hommes dont la concentration est située dans les 20 à 25 % les plus faibles de la distribution d'IGF-1. La méta-analyse d'études prospectives la plus récente a testé une relation dose-effet, contrairement aux méta-analyses précédentes qui comparaient des percentiles extrêmes. Elle ne conclut pas à une relation dose-effet statistiquement significative entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer de la prostate. A la lumière de ces éléments, le GT retient une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque ultérieur de cancer de la prostate, mais sans arguments pour une relation dose-effet.

5.2.3 Cancer du sein

Il est reconnu que l'obésité et le surpoids sont des facteurs de risque indépendants de cancer du sein en situation de post-ménopause ; en pré-ménopause, ce lien n'est pas retrouvé et à *contrario*, l'effet observé serait plutôt protecteur (WCRF/AICR 2007).

Parmi les mécanismes physiopathologiques hypothétiques, potentiellement mutagènes et anti-apoptotiques, pouvant contribuer à la relation entre excès pondéral et risque de cancer, les perturbations hormonales associées à l'obésité pourraient être en cause : hyperinsulémie, augmentation des concentrations circulantes d'IGF-1, hyper-leptinémie et hypo-adiponectinémie, hyperestradiolémie liée à l'excès d'activité aromatasé adipo-cytaire. L'existence d'un état inflammatoire associé à l'obésité ainsi que la production accrue d'espèces réactives oxygénées consécutive à l'excès d'apport énergétique sont également susceptibles de favoriser la cancérogenèse.

Il est important de souligner qu'une difficulté d'interprétation des études cas-témoins nichées dans les cohortes ou des études cas-cohorte réside dans la prise en compte du statut ménopausique et de l'âge. Comme les études prospectives collectent les échantillons sanguins avant la survenue de la maladie, très souvent, l'âge pris en compte dans les analyses correspond à l'âge au recueil biologique, c'est-à-dire souvent plusieurs années avant la survenue du cancer. Or il apparaît que les facteurs épidémiologiques associés au risque de cancer du sein peuvent être différents, parfois même opposés (cas de l'IMC²⁶) selon le statut ménopausique au moment de la survenue du cancer. Trois types de situations doivent donc être distingués pour l'analyse des données :

- celles pour lesquelles le recueil biologique et le cancer interviennent tous deux en pré-ménopause ;
- celles pour lesquelles le recueil et la survenue de cancer ont lieu tous deux en post-ménopause ;
- celles pour lesquelles le recueil a lieu en pré-ménopause et la survenue du cancer a lieu en post-ménopause.

La plupart des études ne tient pas compte de cette distinction dans l'analyse des données et considère comme « pré-ménopause » les cas survenus chez des femmes pour lesquelles le recueil biologique est effectué en pré-ménopause, et ceci, quel que soit le statut ménopausique lors de la survenue ultérieure du cancer. Cette absence de distinction peut en partie rendre compte des différences observées dans les résultats des études.

Trois méta-analyses sur les associations entre les concentrations sanguines des protéines du système IGF (IGF-1 et IGFBP-3) et le cancer du sein ont été publiées simultanément en 2004.

La méta-analyse de Renehan *et al.* (2004) incluant 4 études (1998-2002), dont 3 études nichées dans des études de cohorte prospectives, met en évidence en comparant le quartile 4 au quartile 1 qu'une concentration sanguine élevée en IGF-1 est associée à un risque accru de cancer du sein en pré-ménopause (660 cas, 1193 témoins environ), avec un odds-ratio à 1,65 (IC 95 % = 1,26-2,08). Une constatation similaire est faite pour l'IGFBP-3 avec un odds-ratio à 1,51 (IC 95% = 1,01-2,27). En revanche, aucun lien n'est retrouvé en situation de post-ménopause (672 cas, 1131 témoins environ) (pour IGF-1, OR = 0,95 ; IC 95 % = 0,77-1,17).

La méta-analyse de Sugumar *et al.* (2004) incluant 7 études (1998-2002) dont 4 communes avec l'analyse précédente et dont 5 nichées dans des études de cohorte prospective²⁷, considère les données en situation

²⁶ comme indiqué précédemment, un IMC élevé serait associé à un risque de cancer du sein accru en situation de post-ménopause et à un risque diminué en situation de pré-ménopause (WCRF/AICR, 2007)

²⁷ pas de biais de publication mis en évidence (recherche par funnel plot et test d' Egger)

pré-ménopausique (688 cas vs 1366 témoins) : on observe une association à la limite de la significativité statistique ($p = 0,06$) entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer du sein en pré-ménopause (OR = 1,74 ; IC 95 % = 0,97-3,13 ; test d'hétérogénéité non significatif). Aucune différence significative n'est observée pour l'IGFBP-3 (odds-ratio = 1,60 (IC 95 % = 0,84-3,02).

Shi R *et al.* (2004) ont analysé 16 études sur la période 1993-2003, (dont 6 communes avec la méta-analyse précédente et 5 études nichées prospectives) et aboutissent aux mêmes conclusions : en situation pré-ménopausique (779 cas vs 1306 témoins), les concentrations sanguines les plus élevées d'IGF-1 (sérum/plasma) sont associées à un risque accru de cancer du sein avec un odds-ratio à 1,39 (IC 95 % = 1,16-1,66). Une constatation similaire est faite pour l'IGFBP-3 avec un odds-ratio à 1,42 (IC 95 % = 1,15-1,74). En revanche, aucun lien significatif n'est observé en situation de post-ménopause (991 cas vs 1552 témoins) : pour IGF-1, OR = 0,93 (IC 95 % = 0,80-1,10) ; et pour IGFBP-3, OR = 1,23 (IC 95 % = 0,97-1,55).

Les conclusions de ces trois méta-analyses sont cohérentes : en situation de pré-ménopause, on observe une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer du sein (association à la limite de la significativité pour la méta-analyse de Sugumar *et al.*(2004)) ; en situation de post-ménopause, les données ne mettent pas en évidence d'associations entre les concentrations circulantes d'IGF-1 et d'IGFBP-3 et le risque de cancer du sein. Cependant, les conclusions sont discordantes quant au lien entre concentration d'IGFBP-3 et risque de cancer du sein en pré-ménopause entre Renehan *et al.* (2004) et Shi *et al.* (2004) d'une part, Sugumar *et al.* (2004) d'autre part. En 2005, Renehan *et al.*, dans une lettre à l'éditeur de l'International Journal of Cancer (Renehan *et al.*, 2005), font une analyse comparative des 3 méta-analyses publiées en 2004, expliquant les différences de valeurs des OR calculés essentiellement par la variabilité des critères d'inclusion des études analysées. En reprenant l'analyse des données de la méta-analyse de Sugumar, ils mettent en évidence une erreur de calcul dans la transformation logarithmique des valeurs. La rectification du calcul permet de mettre en évidence une association positive entre la concentration circulante d'IGFBP-3 et le risque de cancer du sein en pré-ménopause, en accord avec les deux autres méta-analyses. Malgré la cohérence des conclusions de ces 3 méta-analyses, le GT a limité le poids à conférer à ces études du fait notamment de l'inclusion d'une part importante d'études transversales, en particulier la méta-analyse de Shi *et al.* (2004), qui inclut 11 études transversales sur les 16 études de la méta-analyse.

En 2006, Rinaldi *et al.*, à partir de la cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), décrivent, en opposition avec les données précédentes, une association quoique modeste entre les concentrations sanguines d'IGF-1 et d'IGFBP-3 et le risque de cancer du sein chez les femmes développant un cancer après l'âge de 50 ans. Toutefois, ce seuil de 50 ans ne correspond pas exactement au groupe de femmes ménopausées tel que défini dans les études antérieures²⁸ (Rinaldi *et al.*, 2006).

Dans la cohorte de la Nurses Health Study II (317 cas, 634 témoins ; 75 % des cas en préménopause au moment du prélèvement sanguin, 70 % au moment du diagnostic), Schernhammer *et al.* (2006) ne trouvent pas d'association entre les concentrations sanguines d'IGF-1 et d'IGFBP-3 et le risque de cancer du sein.

La méta-analyse publiée par Chen *et al.* (2009b) considère majoritairement des études prospectives (pour les cancers en pré-ménopause, 8 études prospectives et 3 transversales ; pour les cancers en post-ménopause, 6 études prospectives et 3 transversales) mais ne réalise pas d'analyses séparées pour les études prospectives et transversales. Des concentrations sanguines élevées d'IGF-1 et d'IGFBP-3 sont associées à un risque élevé de cancer du sein en pré-ménopause (OR = 1,52 ; IC 95 % = 1,23-1,88, test d'hétérogénéité : $p = 0,42$ et OR = 1,41 ; IC 95 % = 1,03-1,94 respectivement)²⁹. Aucune association n'est mise en évidence entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer du sein après la ménopause.

Enfin, « The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group » publie en 2010 une analyse réalisée à partir des données individuelles (4790 cas, 9428 témoins) issues des 17 principales études

²⁸ Il s'agit cependant de l'âge médian de la ménopause d'après une étude de l'OMS (Morabia A and Costanza MC (1998). International variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause. World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Am J Epidemiol 148(12): 1195-1205.

²⁹ pas de biais de publication mis en évidence pour IGF-1 ; biais de publication mis en évidence pour IGFBP-3 (recherche par test d'Egger)

prospectives impliquant 12 pays différents (The endogenous hormones and breast cancer collaborative group 2010). Les appariements initiaux des cas et des témoins dans chaque étude ont été conservés, ce qui limite les problèmes éventuels d'hétérogénéité des méthodes de dosage des concentrations sanguines d'IGF-1 et d'IGFBP-3. Les femmes présentant en pré-diagnostic la concentration circulante la plus élevée d'IGF-1 (Q5 vs Q1) ont un risque de cancer du sein plus élevé (OR = 1,28 ; IC 95 % = 1,14-1,44, $p < 0,0001$), même après ajustement sur la concentration d'IGFBP-3. Concernant le statut ménopausique, les auteurs ont pu analyser les données issues de 11 études en pré-ménopause et de 15 études en post-ménopauses. Il est important de préciser que le statut ménopausique concerne le statut au moment du prélèvement sanguin et non celui au moment du cancer. L'association entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer du sein ne varie pas de façon significative selon le statut ménopausique. En revanche, l'association est différente selon l'expression des récepteurs aux estrogènes (ER) des tumeurs (test d'hétérogénéité : $p = 0,007$):

- OR_{Q5 vs. Q1} = 1,38 (IC 95% = 1,14-1,68) pour les tumeurs mammaires (ER+) ;
- OR_{Q5 vs. Q1} = 0,80 (IC 95% = 0,57-1,13) pour les tumeurs (ER-).

Le GT étaye ses conclusions surtout sur l'étude la plus récente, qui s'appuie sur des études prospectives uniquement et qui rassemble le plus grand nombre de sujets ; il retient une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer du sein ER+, indépendamment du statut ménopausique. D'après cette étude, une femme dont la concentration sanguine d'IGF-1 se situe dans les 20 % les plus élevés de la distribution aurait un risque augmenté de 38 % de développer un cancer du sein ER+ par rapport aux femmes dont la concentration sanguine d'IGF-1 se situe dans les 20 % les plus bas.

5.2.4 Cancer colorectal

Quatre méta-analyses ont porté sur l'étude des liens directs entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer colorectal.

La méta-analyse de Renehan *et al.* (2004) réalise deux types d'analyses. Lorsque les auteurs comparent les percentiles extrêmes d'IGF-1 (analyse réalisée sur 5 études prospectives), ils mettent en évidence un risque relatif de 1,58 (IC 95 % = 1,11-2,27, test d'hétérogénéité : $p = 0,54$). La seconde analyse réalisée sur 4 études, teste la linéarité de la relation entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer colorectal. Elle ne met pas en évidence d'associations statistiquement significatives entre concentration sanguine d'IGF-1 (OR = 1,18 ; IC 95 % = 0,92-1,51, $p = 0,19$) ou d'IGFBP-3 (OR = 1,16 ; IC 95 % = 0,85-1,57, $p = 0,35$) et risque de cancer colorectal.

L'une des quatre études prospectives (Giovannucci *et al.*, 2000) incluses dans la méta-analyse précédente a en outre étudié les associations entre concentrations sanguines d'IGF-1 et IGFBP-3 et risque d'adénomes. D'après cette étude, il n'existe pas d'association significative (RR = 2,78, IC = 0,76- 9,76 pour le tertile supérieur par rapport au tertile inférieur) entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque d'adénome « à haut risque » (taille ≥ 1 cm et/ou histologie tubulo-villeuse ou villose). En ce qui concerne l'IGFBP-3, il existe une relation inverse statistiquement significative (RR = 0,28, IC = 0,09 – 0,85 pour le tertile supérieur par rapport au tertile inférieur). Il n'existe pas d'association entre concentration sanguine d'IGF-1 (RR = 0,65, IC = 0,27-1,58) ou IGFBP-3 (RR = 1,41, IC = 0,59-3,36) et risque d'adénomes « à bas risque » (<1 cm et histologie tubulaire).

La méta-analyse de Morris *et al.* (2006) se focalise uniquement sur les études prospectives. Elle inclut 7 études et a été réalisée sur 1106 cas et 2395 témoins³⁰. Les résultats montrent que lorsque l'on compare le 4^{ème} quartile de concentration sanguine d'IGF-1 au 1^{er} quartile, le risque de cancer colorectal est significativement plus élevé, avec un odds-ratio à 1,37 (IC 95 % = 1,05-1,78, test d'hétérogénéité : $p = 0,68$). Une association positive est également observée avec IGF-2 (OR = 1,95 ; IC 95 % = 1,26-3,00, test d'hétérogénéité : $p = 0,87$). Aucune relation n'est observée entre la concentration d'IGFBP-3 et le risque de cancer colorectal.

³⁰ pas de biais de publication mis en évidence (recherche par funnel plot)

La méta-analyse publiée par Chen *et al.* (2009b) a porté sur 11 études prospectives et a inclus 1909 cas et 3783 témoins. Elle conclut à une association positive entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer colorectal (OR = 1,28 ; IC 95 % = 1,02-1,61 ; test d'hétérogénéité : $p = 0,33$).

Les données récentes de la cohorte EPIC (1121 cas de cancer colorectal, 1121 témoins appariés), combinées avec une méta-analyse de 9 études de cohortes prospectives, suggèrent une association modeste entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer colorectal : RR = 1,07 ; IC 95 % = 1,01-1,14 pour une variation d'un écart-type de la concentration d'IGF-1, test d'hétérogénéité : $p = 0,88$; cependant, les données disponibles dans la publication ne permettent pas de quantifier cet écart-type. Par ailleurs, les données issues exclusivement de l'étude EPIC ne mettent pas en évidence d'associations significatives entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer colorectal, risque de cancer du côlon et risque de cancer du rectum. (Rinaldi *et al.*, 2010).

Enfin, dans l'acromégalie, caractérisée par un excès de production d'hormone de croissance et secondairement d'IGF-1, on note une forte prévalence (de 45 %) des polypes coliques et un odds ratio de cancer colique entre 2 et 4 (Chanson 2007 ; Rokkas *et al.*, 2008).

Sur la base des données disponibles, le GT retient une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer colorectal. La comparaison des catégories extrêmes permet d'estimer une augmentation du risque de 28 à 58 % entre les faibles et les fortes concentrations d'IGF-1. A l'exception de l'étude EPIC, les études ne réalisent pas d'analyses distinguant les cancers du côlon et du rectum.

5.2.5 Autres cancers

5.2.5.1 Endomètre

Sept études cas-témoins ont été identifiées dans la littérature. Parmi elles, cinq sont transversales (Petridou *et al.*, 2003 ; Weiderpass *et al.*, 2003 ; Augustin *et al.*, 2004 ; Lacey *et al.*, 2004 ; Oh *et al.*, 2004) et par conséquent basées principalement sur des concentrations sanguines mesurées au moment du diagnostic. Elles ne permettent pas de faire la différence entre des modifications biologiques secondaires au cancer lui-même et des modifications biologiques antérieures.

Deux études cas-témoins prospectives nichées dans des études de cohortes ont été retenues.

L'étude cas-témoins de Lukanova *et al.* (2004) nichée dans trois études de cohortes (166 femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre et 315 témoins) montre que la concentration sanguine d'IGFBP-1 est inversement associée au risque de cancer de l'endomètre ($p = 0,002$) mais que cette association n'est plus significative après ajustement pour les variables confondantes ($p = 0,06$). Dans cette étude, aucune relation statistiquement significative n'est observée entre les concentrations sanguines d'IGF-1, IGFBP-2 et IGFBP-3 et le risque de cancer de l'endomètre.

L'étude cas-témoins de Gunter *et al.* (2008), publiée plus récemment, nichée dans l'étude de la « Womens Health Initiative Observational Study », a analysé les données de 250 femmes ayant présenté un cancer de l'endomètre et de 465 sujets témoins. Après ajustement pour les variables confondantes, on n'observe pas d'association entre les concentrations sanguines d'IGF-1 (total) et d'IGFBP-3 et le risque de cancer de l'endomètre. En revanche, la concentration sanguine d'IGF-1 libre est inversement associée au risque de cancer de l'endomètre.

La seule méta-analyse réalisée (Chen *et al.*, 2009b) ne met pas en évidence d'association entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer du pancréas. Toutefois, 4 études sur les 5 retenues par les auteurs sont transversales.

En conclusion, les études prospectives évaluant la relation entre concentrations sanguines de facteurs de croissance et risque de cancer de l'endomètre sont peu nombreuses. Elles montrent que des concentrations élevées d'IGF-1 et de ses protéines de liaison ne sont pas associées à un risque

accru du cancer de l'endomètre. L'étude de Gunter *et al.* (2008), portant sur 250 sujets, semble être en faveur d'une relation inverse entre la concentration d'IGF-1 libre et le risque de cancer de l'endomètre. Il s'agit toutefois de la seule étude rapportant des résultats relatifs à l'IGF-1 libre.

5.2.5.2 Foie

Ce bilan de la littérature porte sur les relations entre concentration sanguine des facteurs de croissance et risque de cancer primitif du foie (CPF), essentiellement le carcinome hépatocellulaire (CHC).

Si de nombreuses études transversales ont établi une association inverse entre concentration sanguine d'IGF et CHC, elles sont peu pertinentes dans une perspective étiologique. En effet, ce cancer survient quasi-exclusivement sur une hépatopathie chronique, elle-même associée à une concentration sanguine basse d'IGF-1, comme cela a été mis en évidence dans les stéato-hépatites non alcooliques (Volzke *et al.*, 2009), les cirrhoses (Wu *et al.*, 2004) et/ou les infections virales chroniques (Cujic *et al.*, 2010).

Une seule étude cas-témoin nichée dans une cohorte prospective (cohorte finlandaise ATBC) chez des hommes fumeurs portant sur un effectif de très petite taille a été identifiée (Major *et al.*, 2010). Cinquante cas de CHC ont été comparés à 400 témoins tirés au sort. Des associations non-linéaires inverses ont été observées entre risque de CHC et concentrations sanguines d'IGF-1 et IGFBP-3, les associations les plus fortes étant observées pour les concentrations sanguines les plus basses (OR = 0,2, IC 95 % = 0,1-0,7 pour 80 contre 30 ng/mL d'IGF-1 et OR = 0,2, IC 95% = 0,1-0,6 pour 1400 contre 700 ng/mL d'IGFBP-3).

Si la seule étude prospective disponible met en évidence une association inverse non linéaire entre risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) et concentrations d'IGF-1 et d'IGFBP-3, elle ne peut s'affranchir du fait que les hépatopathies sous-jacentes (stéato-hépatite non alcoolique, cirrhose et/ou infection virale chronique) précèdent de plusieurs années la survenue du CHC et sont elles-mêmes responsables de concentrations sanguines basses d'IGF-1 et d'IGFBP-3.

5.2.5.3 Pancréas

Du fait de la relative rareté de ce cancer, peu d'études épidémiologiques sont disponibles sur les liens entre concentrations sanguines de facteurs de croissance et risque de cancer du pancréas. Seulement six études portant sur des données prospectives ont été identifiées, cinq en association avec les concentrations d'IGF, et une avec les concentrations sanguines de TGF- β 1.

Deux études ont été publiées par le même groupe en 2007 (Wolpin *et al.*, 2007a ; Wolpin *et al.*, 2007b). Il s'agit d'études cas-témoins nichées au sein de 4 grandes cohortes américaines (Health Professionals Follow-up Study, the Nurses' Health Study, the Physicians' Health Study, the Women's Health Initiative). L'une des études s'intéresse aux relations entre concentrations sanguines d'IGF-1, d'IGF-2 et d'IGFBP-3 et risque de cancer du pancréas, avec 212 cas et 635 témoins appariés (Wolpin *et al.*, 2007a). Les analyses ont été réalisées par une méthode ELISA dans un seul laboratoire en analysant les cas et leurs témoins appariés dans le même lot afin de minimiser la variabilité inter-essais et des contrôles de qualité ont été introduits au hasard. Les coefficients de variation intra-essai pour les échantillons de contrôle de qualité étaient de 11 % pour l'IGF-1, 6 % pour l'IGF-2 et 5 % pour l'IGFBP-3. Cette étude ne met en évidence aucune association entre concentrations mesurées et risque de cancer du pancréas. L'autre étude, restreinte aux cas survenus au moins 4 ans après le prélèvement sanguin, met en évidence une association inverse significative entre concentration sanguine d'IGFBP-1 et risque de cancer du pancréas (Wolpin *et al.*, 2007b). Du fait des nombreuses interactions entre les protéines du système IGF, une étude des interactions potentielles entre ces protéines a été réalisée (modification de l'association entre IGFBP-1 et risque de cancer en fonction des concentrations sanguines des autres protéines) et aucune interaction n'a été observée entre les concentrations circulantes d'IGFBP-1 et celles d'IGF-1 ou d'IGFBP-3.

Lin *et al.* ont publié deux études (Lin *et al.*, 2004 ; Lin *et al.*, 2006) sur une cohorte japonaise, la Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (the JACC study). Dans l'étude cas-témoin nichée publiée en 2004 reposant sur 69 cas et 207 témoins appariés (Lin *et al.*, 2004), une association positive mais non significative entre concentration d'IGF1 et risque de décès par cancer du pancréas a été mise en évidence (OR = 2,31 ; IC 95% = 0,70–2,64 ; p = 0,08 pour le quartile supérieur comparé au quartile inférieur). En revanche il existe une association positive significative avec les concentrations sanguines d'IGFBP-3 (test de tendance p = 0,03). Dans la même cohorte avec un temps de suivi un peu plus long, 84

cas et 252 témoins appariés ont été comparés pour les concentrations sanguines de TGF- β 1 (Lin *et al.*, 2006). Le tabagisme et l'IMC étaient significativement associés à la concentration sanguine de TGF- β 1. Dans un modèle ajusté sur le tabagisme et l'IMC, l'OR entre le quatrième et le premier quartile de concentration de TGF- β 1 n'était pas statistiquement significatif (OR = 2,5; IC 95 % = 0,9–6,9) mais le test de tendance linéaire sur les quartiles était en faveur d'une relation dose-effet significative ($p = 0,04$) ; cependant dans cette étude de petite taille, un effet confondant résiduel de facteurs fortement associés au risque de cancer du pancréas comme l'IMC et le tabagisme ne peut être exclu.

Dans l'étude d'intervention finlandaise ATBC chez des hommes fumeurs (Stolzenberg-Solomon *et al.*, 2004b), sur 93 cancers incidents du pancréas survenus au moins 5 ans après prélèvement et 400 témoins randomisés, aucune association n'a été observée avec les concentrations sanguines d'IGF-1, d'IGFBP-3 ou le ratio molaire IGF-1/IGFBP-3.

Une méta-analyse de ces 3 études ne met pas en évidence d'association entre concentration d'IGF-1 et risque de cancer du pancréas (Chen *et al.*, 2009b).

Dans la cohorte américaine "Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial" incluant des hommes et des femmes de 55 à 74 ans, 187 cas incidents et 374 témoins ont été comparés (Douglas *et al.*, 2010). Les concentrations circulantes d'IGF-1, IGF-2 et IGFBP-3 n'étaient pas significativement associées au risque de cancer du pancréas tandis que le ratio molaire IGF-1/IGFBP-3 était significativement et positivement associé au risque (OR pour le quatrième versus premier quartile = 1,54; IC 95 % = 0,89-2,66; p de tendance = 0,04).

Six études cas-témoin nichées au sein de cohortes prospectives ont analysé les associations entre facteurs de croissance et risque de cancer du pancréas. Trois portent sur IGF-1, les autres concernent les protéines porteuses ou TGF- β 1. Concernant IGF-1, aucune association significative n'est mise en évidence entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer du pancréas. Par ailleurs, une seule étude, pour chacun des composants suivants : IGFBP-3, IGFBP-1, TGF- β 1, ratio IGF-1/IGFBP, a été réalisée. Ainsi, le GT considère que les données disponibles sont insuffisantes pour conclure quant aux associations entre les concentrations sanguines de facteurs de croissance et le risque ultérieur de cancer du pancréas.

5.2.5.4 Ovaire

La recherche bibliographique réalisée a permis d'identifier 8 études, dont 3 prospectives. Les 5 études cas-témoins disponibles (Shah *et al.*, 1994 ; Flyvbjerg *et al.*, 1997 ; Waksanski *et al.*, 2001 ; Baron-Hay *et al.*, 2004 ; Dal Maso *et al.*, 2004), qui mesurent les concentrations d'IGF au moment du diagnostic de cancer, ne permettent pas de faire la différence entre des modifications biologiques secondaires au cancer lui-même et des modifications biologiques antérieures candidates pour un processus étiologique. Certaines (Flyvbjerg *et al.*, 1997 ; Baron-Hay *et al.*, 2004 ; Dal Maso *et al.*, 2004) mettent en évidence des associations entre les concentrations sanguines de certains composants du système IGF et l'incidence, le stade et le type de cancer ovarien et suggèrent que la concentration sanguine d'IGFBP-2 par exemple pourrait constituer un marqueur pronostique.

L'étude cas-témoin (132 patients vs 263 témoins) de Lukanova *et al.* (2002) nichée dans 3 cohortes prospectives (USA, Suède, Italie) n'observe pas d'association entre la concentration sanguine d'IGF-1 mesurée en pré diagnostic et le risque de cancer ovarien. Lorsque l'analyse est réduite aux sujets ayant développé un cancer à un âge précoce (41 cas, 81 témoins), les femmes de moins de 55 ans ayant une concentration d'IGF-1 dans le tertile supérieur ont un risque 5 fois plus élevé de cancer que celles dont la concentration sanguines d'IGF-1 est dans le tertile inférieur : OR = 4,73 (IC 95% = 1,31-17,1). Dans cette étude, la concentration sanguine d'IGFBP-3 n'est pas associée au risque de cancer ovarien.

Two Roger *et al.* (2007) ont publié une étude cas-témoin nichée dans 3 cohortes prospectives portant sur 222 cas de cancers ovariens (cohortes Nurses' Health Study NHS et NHSII, $n = 159$ cas, et cohorte Women's Health Study WHS, $n = 63$ cas) et 599 témoins. Le risque relatif (RR) de cancer ovarien pour les quartiles de concentrations sanguines d'IGF-1 était proche de 1 pour les deuxième et troisième quartiles, et de 0,56 (IC 95% = 0,32-0,97) pour le quatrième par rapport au 1^{er} quartile, avec $p = 0,14$. Ce risque ne variait pas avec l'âge (moyenne 56 ans (34-73)) des femmes au diagnostic (âge < 55ans : RR = 0,70 ; âge \geq 55ans : RR =

0,52). Aucune association entre risque de cancer de l'ovaire et concentrations sanguines des protéines IGFBP-3 et IGFBP-2 ou les rapports de l'IGF-1 à chacune de ces protéines de transport n'est observée.

Dans l'étude cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC publiée par Peeters *et al.* (2007), les concentrations sanguines d'IGF-1 et IGFBP-3 ont été évaluées en pré-diagnostic chez 214 femmes ayant par la suite développé un cancer ovarien et chez 388 témoins. Considérant l'ensemble des femmes, il n'est pas observé d'association entre les concentrations circulantes d'IGF-1 et d'IGFBP-3 et le risque de cancer ovarien. Cependant, parmi les femmes ayant un âge ≤ 55 ans au moment du diagnostic (66 cas, 128 témoins), on observe une association à la limite de la significativité statistique ($p = 0,08$) entre le risque de cancer ovarien et la concentration sanguine d'IGF-1 (pour les femmes du tertile moyen par rapport au tertile inférieur : OR = 1,8 et IC 95 % = 0,7-4,3 ; pour les femmes du tertile supérieur par rapport au tertile inférieur : OR = 2,4 et IC 95 % = 0,9-6,4). Les analyses restreintes aux femmes prélevées avant la ménopause et ayant eu leur cancer avant 55 ans, mettent en évidence un risque relatif de cancer ovarien significativement plus élevé pour les second et troisième tertiles d'IGF-1 par rapport au premier : OR = 5,1 (IC 95 % = 1,5-18,2) ; OR = 5,6 (IC 95 % = 1,5-20,8), respectivement ; cependant ces analyses reposent sur un nombre limité de cas et de témoins (49 cas et 97 témoins dont 7 cas et 33 témoins dans le groupe de référence). Pour la concentration sanguine d'IGFBP-3, les constatations sont similaires à IGF-1 mais ne sont pas significatives. Pour les femmes âgées de 55 ans et plus, il n'est pas observé d'association entre les concentrations circulantes d'IGF-1 et d'IGFBP-3 et le risque de cancer ovarien.

Une méta-analyse incluant 3 études prospectives et une étude transversale ne met pas en évidence d'association entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer ovarien (Chen *et al.*, 2009b).

Si deux études sur de faibles effectifs suggèrent une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer avant l'âge de 55 ans, compte tenu du faible nombre d'études, le GT estime que les données sont insuffisantes pour conclure en ce qui concerne les relations entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer de l'ovaire.

5.2.5.5 Thyroïde

Il existe une interdépendance entre les hormones thyroïdiennes et l'axe GH/IGF-1 (Laron 2003).

Aucune étude n'a directement évalué les relations entre la concentration sanguine des facteurs de croissance et le risque de cancer thyroïdien dans la population générale. Toutefois, dans l'acromégalie, pathologie liée à un excès d'hormone de croissance et associée à des concentrations élevées d'IGF-1, il existe une augmentation de l'incidence des lésions thyroïdiennes bénignes (goitres, nodules) et des cancers thyroïdiens (Baris *et al.*, 2002 ; Tita *et al.*, 2005 ; Baldys-Waligorska *et al.*, 2010 ; Gullu *et al.*, 2010). Par ailleurs, une étude transversale chez des sujets sans antécédents de pathologie thyroïdienne a mis en évidence une relation dose-effet entre concentration d'IGF-1 et présence de goitre ou de nodules thyroïdiens bénins (Volzke *et al.*, 2007).

5.2.5.6 Estomac

Une étude chez 26 patients a mis en évidence des concentrations d'IGF-1 élevées chez les patients porteurs d'un adénocarcinome de l'estomac par rapport aux valeurs de référence. Les auteurs n'observent pas d'association avec le stade tumoral mais le traitement chirurgical à visée curative était associé à une normalisation des concentrations à court (14 jours) et moyen terme (50 jours) (Franciosi *et al.*, 2003). Ces données suggèrent une sécrétion d'IGF-1 par la tumeur elle-même. Pour ce type de cancer, aucune étude prospective n'est disponible.

5.2.5.7 Cerveau

Une seule étude prospective portant sur 22 cas de gliomes appariés à 400 témoins a été publiée à ce jour (Lonn *et al.*, 2007). Elle est nichée dans l'étude de cohorte Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. Une relation inverse statistiquement significative a été mise en évidence entre la concentration sanguine d'IGF-1 mesurée et le risque de tumeur gliale (OR = 0,3 ; IC 95 % = 0,1 ; 0,7 pour le tertile supérieur par rapport au premier tertile). Aucune association n'a été mise en évidence pour la concentration circulante d'IGFBP-3 et le risque de gliome.

5.2.5.8 Lymphome et leucémie

La revue de la littérature concernant les lymphomes et les leucémies n'a pas permis de mettre en évidence d'études prospectives portant sur les relations entre la concentration sanguine d'IGF-1 et les risques de ces différents cancers.

5.3 Concentrations sanguines et risque de récurrence de cancer

5.3.1 Cancer du sein

Chez 110 patientes ménopausées opérées d'un cancer du sein, prélevées au moins 1 an après l'intervention, et suivies en moyenne 5,5 ans, une concentration sanguine d'IGF-1 au-dessus de la médiane (174 ng/mL) est associée à un risque accru de récurrence (HR = 6,4 ; IC 95 % = 1,5-26,7), mais seulement quand la concentration circulante de PDGF est également élevée. Cette association est indépendante des autres marqueurs pronostiques, notamment le statut du récepteur hormonal aux œstrogènes, le poids, le stade tumoral au diagnostic et la testostéronémie (Pasanisi *et al.*, 2008).

A côté des marqueurs pronostiques classiques du cancer du sein (récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et récepteur HER2), la présence du récepteur R1 de l'IGF est associée dans une étude à une diminution du temps de survie sans progression (Railo *et al.*, 1994).

Pour conclure, une seule étude examine directement la relation entre la concentration sanguine d'IGF-1 et la récurrence du cancer du sein et conclut à une association positive mais seulement en cas de concentration sanguine de PDGF élevée. Le GT estime que ces données sont insuffisantes pour conclure.

5.3.2 Cancer de la prostate

Une seule étude a analysé les relations entre variation au cours du temps des IGFs post prostatectomie et risque de récurrence de cancer (Yu *et al.*, 2001). Dans cette étude incluant 38 patients présentant une récurrence et 40 patients sans récurrence, les concentrations sanguines d'IGFBP-2 et d'IGFBP-3, mesurées en moyenne 1,5 ; 2,6 ; 3,5 et 4,5 ans après prostatectomie, sont significativement et inversement associées à une augmentation du risque de récurrence ; aucune association n'est observée avec IGF-1.

Le GT estime qu'il n'est pas possible de conclure sur les relations entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de récurrence de cancer de la prostate, sur la base d'une étude isolée, de faible qualité méthodologique, qui ne prend pas en compte l'ensemble des facteurs de confusion et porte sur un faible effectif de population.

5.3.3 Cancer colorectal

Chez des sujets en excès pondéral (IMC > 25 kg/m²), on observe habituellement des concentrations sanguines plus élevées d'IGF-1 que chez des normo-pondéraux. Or, l'excès pondéral est associé dans certaines études à un risque accru de récurrence de cancer colorectal (Sinicrope *et al.*, 2010). Cependant, la relation entre concentration sanguine d'IGF-1 et récurrence du cancer colorectal n'a jamais été clairement documentée. Par contre, une augmentation de l'expression tumorale du récepteur 1 de l'IGF a été associée à une forme plus agressive (Oshima *et al.*, 2008). La surexpression d'IGF-1 par les cellules colorectales cancéreuses est associée à une diminution de la survie sans progression dans les cancers colo-rectaux métastatiques traités par chimiothérapie (irinotécan) et biothérapie (cetuximab) (Scartozzi *et al.*, 2010).

5.3.4 Autres cancers digestifs

Une étude, sur un effectif faible de 66 patients, a suggéré qu'une concentration sanguine élevée d'IGF-1 serait un facteur de mauvais pronostic et d'agressivité tumorale dans le cancer de l'œsophage (Sohda *et al.*, 2004). Aucune étude de l'impact pronostique des concentrations d'IGF-1, après traitement d'autres cancers digestifs, n'a été identifiée dans la recherche bibliographique.

5.3.5 Autres cancers

En ce qui concerne les cancers du poumon, du rein, le myélome, le sarcome d'Ewing et le cancer de la langue, une étude pour chacun de ces cancers s'est intéressée aux relations entre concentrations circulantes d'IGF au moment du cancer (avec en général un meilleur pronostic associé à des concentrations élevées d'IGF, attribuées à un meilleur statut nutritionnel), mais aucune ne s'est intéressée à des patients en rémission (Bhatavdekar *et al.*, 1993 ; Toretsky *et al.*, 2001 ; Standal *et al.*, 2002 ; Rasmuson *et al.*, 2004 ; Meek *et al.*, 2010).

Liens entre concentrations sanguines de facteurs de croissance et incidence des cancers

- Les études s'appuyant sur des concentrations sanguines de facteurs de croissance mesurées au moment du diagnostic du cancer ne permettent pas de faire la différence entre des modifications biologiques secondaires au cancer lui-même et des modifications biologiques antérieures, susceptibles de jouer un rôle dans la cancérogénèse. Les conclusions présentées ont de ce fait été établies sur la base des études prospectives dans lesquelles les concentrations de facteurs de croissance ont été mesurées avant le diagnostic de la maladie.
- Les études évaluant les liens entre concentrations sanguines de facteurs de croissance et incidence des cancers concernent essentiellement les protéines du système IGF. Seules les données portant sur la concentration sanguine d'IGF-1 permettent de formuler des conclusions pour certains cancers. Ces conclusions sont rapportées dans le tableau 4 ci-après.
- Pour le cancer du poumon, les données ne mettent pas en évidence d'association avec la concentration sanguine d'IGF-1. Pour le cancer du sein ER +, le cancer de la prostate et le cancer colorectal, les données disponibles mettent en évidence une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer. S'il existe une plausibilité biologique sous-jacente à ces observations, IGF-1 favorisant la prolifération cellulaire, quel que soit le type de cellule, ce facteur de risque ne peut toutefois pas être incriminé de façon isolée dans la survenue d'un cancer.
- Pour les autres cancers étudiés, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'existence d'une association avec IGF-1, c'est-à-dire qu'elles ne permettent pas de mettre en évidence une association, mais qu'elles ne permettent pas non plus d'exclure cette association. Cela provient du faible nombre d'études et/ou du faible nombre de sujets inclus dans les études.
- Les études disponibles mesurent un risque relatif et ne permettent donc pas d'associer une concentration sanguine d'IGF-1 donnée à une augmentation de risque de cancer. De plus, les variations de concentration sanguine d'IGF-1 observées se situent dans la fourchette des valeurs observées chez des sujets sains.
- L'IGFBP-3 est la protéine de liaison la plus étudiée. Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'association entre sa concentration sanguine et le risque de cancer : pour certains cancers, les données sont trop peu nombreuses ; pour d'autres, les conclusions des méta-analyses sont discordantes. En outre, les associations parfois observées pourraient être liées en partie à la relation étroite entre les concentrations sanguines d'IGF-1 et d'IGFBP-3.
- Les données de la littérature relatives aux liens entre les concentrations sanguines de facteurs de croissance et le risque de récurrence de cancer sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure.

Tableau 4 : Conclusions sur les relations entre concentration sanguine d'IGF-1 et incidence de divers cancers

Site de cancer	Données disponibles	Commentaires	Conclusions du GT
Poumon	4 méta-analyses dont 2 ne portent que sur des études prospectives	Résultats concordants entre les 4 méta-analyses	Le GT estime que les données issues des études prospectives sont cohérentes et ne mettent pas en évidence d'association entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque ultérieur de cancer du poumon.
Prostate	6 méta-analyses dont 3 récentes (2006, 2008, 2009) ne portent que sur des études prospectives 2 études ponctuelles ultérieures	Résultats cohérents entre les 2 méta-analyses d'études prospectives comparant les percentiles extrêmes. La méta-analyse testant la relation dose-effet ne met pas en évidence d'association significative.	Le GT retient une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque ultérieur de cancer de la prostate, mais sans arguments pour une relation dose-effet. D'après 2 méta-analyses récentes, utilisant uniquement des études prospectives, le risque de cancer de la prostate serait augmenté de 30 à 40 % chez les hommes dont la concentration sanguine d'IGF-1 est située dans les 20 à 25 % les plus élevés de la distribution d'IGF-1 par rapport aux hommes dont la concentration sanguine d'IGF-1 est située dans les 20 à 25 % les plus bas.
Sein	5 méta-analyses ; la plus récente (2010) inclut le plus grand nombre de sujets et ne porte que sur des études prospectives 2 études ponctuelles	Qualité méthodologique supérieure de la méta-analyse la plus récente	S'appuyant essentiellement sur l'étude la plus récente, qui considère des études prospectives uniquement et qui rassemble le plus grand nombre de sujets, le GT retient une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer du sein ER+, indépendamment du statut ménopausique. D'après cette étude, une femme dont la concentration sanguine d'IGF-1 se situe dans les 20 % les plus élevés de la distribution aurait un risque augmenté de 38 % de développer un cancer du sein ER+ par rapport aux femmes dont la concentration sanguine d'IGF-1 se situe dans les 20 % les plus bas.
Colorectal	4 méta-analyses prenant en compte uniquement des études prospectives	Résultats concordants entre les méta-analyses	Sur la base des données disponibles, le GT retient une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer colorectal, sans éléments pour conclure si l'association est spécifique ou non du côlon ou du rectum. La comparaison des catégories extrêmes permet d'estimer une augmentation du risque de 28 à 58 % entre les faibles et les fortes concentrations d'IGF-1.

Site de cancer	Données disponibles	Commentaires	Conclusions du GT
Endomètre	2 études prospectives 1 méta-analyse sur ces 2 études + 5 études transversales	Les 2 études prospectives ne mettent pas en évidence d'association significative	Le GT estime que les données sont insuffisantes pour conclure.
Foie	Une seule étude sur un effectif de petite taille Pas de méta-analyse	Hépatopathies sous-jacentes au cancer du foie → résultats non interprétables	Le GT estime que les données sont insuffisantes pour conclure.
Pancréas	6 études prospectives : 3 portant sur IGF-1, les autres portant sur protéines porteuses ou TGF-β1 Une méta-analyse des 3 études sur IGF-1	Les 3 études portant sur IGF-1 ne mettent pas en évidence d'association, en accord avec la méta-analyse. Une seule étude pour chaque autre facteur de croissance	Le GT estime que les données sont insuffisantes pour conclure.
Ovaires	3 études Une méta-analyse sur ces 3 études+1 étude transversale	2 études montrent une association positive pour les cancers avant 55 ans	Le GT estime que les données sont insuffisantes pour conclure.
Cerveau	Une seule étude sur un effectif de petite taille Pas de méta-analyse	Relation inverse	Le GT estime que les données sont insuffisantes pour conclure.
Thyroïde	Aucune étude directe, mais 2 études relatives à l'acromégalie et aux lésions thyroïdiennes bénignes Pas de méta-analyse	Acromégalie : plus grande incidence du cancer de la thyroïde [IGF-1] élevée associée à une plus grande fréquence de goitres et nodules thyroïdiens bénins	Le GT estime que les données sont insuffisantes pour conclure.
Estomac, lymphome, leucémie	Absence d'étude prospective		Absence d'étude prospective

6 Synthèse et discussion

L'association de consommateurs « *Familles de France* » a saisi l'Afssa d'une demande d'évaluation des risques liés à la « présence de facteurs de croissance cancérogènes dans les produits laitiers ». L'association demande à connaître les teneurs en facteurs de croissance dans les produits laitiers, et, au regard du risque supposé cancérogène de ces composés, souhaite connaître « les dangers dus à la consommation de produits laitiers ».

❖ Définition des facteurs de croissance

Les facteurs de croissance sont des molécules polypeptidiques exerçant des effets cellulaires multiples notamment sur la croissance, la différenciation et le métabolisme. Il existe plusieurs familles de facteurs de croissance, entraînant des réponses cellulaires différentes selon la molécule, le tissu et la situation physiologique ou physiopathologique considérés. Les facteurs de croissance sont présents chez de nombreuses espèces animales.

Aucun facteur de croissance n'a été exclu *a priori* de l'analyse des données. Cependant, la plupart des données disponibles concerne les IGF (Insulin-like growth factors), EGF (Epidermal growth factors) et TGF- β (Transforming growth factors- β), l'IGF-1 constituant de loin le facteur de croissance le plus étudié. Son activité biologique s'inscrit dans un système complexe, le système IGF, faisant intervenir notamment les IGFBPs et les récepteurs aux IGFs. Le dosage d'IGF-1 est le seul réalisé couramment en pratique clinique. On observe une variabilité physiologique élevée des concentrations sanguines de ce facteur de croissance.

Il convient de souligner par ailleurs que l'analyse présentée dans ce rapport repose largement sur les données publiées de dosages de facteurs de croissance pour lesquels il existe une grande variabilité de résultats inter et intra-méthode. Il a ainsi été tenu compte de ces limites pour formuler les conclusions de ce rapport.

❖ Présence de facteurs de croissance dans les aliments

Concernant les teneurs en facteurs de croissance dans les produits laitiers, les données disponibles concernent essentiellement le lait cru et le colostrum bovins. Dans les premiers jours après la parturition, les teneurs en facteurs de croissance du colostrum puis du lait bovin sont élevées³¹. Les teneurs en facteurs de croissance dans le lait diminuent rapidement après la parturition. Le lait provenant d'une traite opérée moins de 7 jours après la parturition et, d'une manière générale, le lait contenant du colostrum ne peut être réglementairement collecté en vue d'une utilisation en tant que « lait » pour la filière laitière.³² Par ailleurs, on observe une grande variabilité des teneurs du lait en facteurs de croissance en fonction des conditions d'élevage. Les pratiques de collecte, en particulier le mélange des laits, entraînent un lissage de ces teneurs.

Au cours de la fabrication des produits dérivés du lait, le lait cru subit de nombreuses transformations technologiques dont les effets sont cumulatifs, ce qui conduit à une réduction des teneurs en facteurs de croissance (par exemple, l'IGF-1 n'est pas détecté dans le lait après traitement de type UHT). Toutefois, il existe peu de mesures directes des teneurs en facteurs de croissance des produits dérivés du lait ; on dispose essentiellement d'estimations calculées (par exemple, on observe une réduction d'environ 80 % de la teneur en IGF-1 au cours de la fermentation lactique).

Pour les laits des autres espèces consommés par l'Homme (lait de chèvre, brebis, etc.), les teneurs en facteurs de croissance sont encore moins documentées.

³¹ Il en est de même pour le colostrum et le lait humains.

³² Le colostrum bovin peut faire l'objet de collectes spécifiques en vue de son utilisation pour certains marchés de niche (aliments pour sportifs, etc.).

En France, la consommation de lait cru est marginale. En effet, 98 % du lait de vache produit est transformé en divers produits laitiers. Le lait de consommation UHT représente 97 % des ventes de lait de consommation en France. Ainsi, malgré une caractérisation de la composition en facteurs de croissance incomplète qualitativement et quantitativement, les données disponibles sont en faveur d'une exposition faible aux facteurs de croissance d'origine laitière.

Par ailleurs, si la littérature est abondante sur les teneurs en facteurs de croissance du lait, les facteurs de croissance sont également présents dans tous les tissus animaux. Cependant, les données relatives aux teneurs dans les autres produits d'origine animale (viande, poisson, œuf) ainsi que les effets de la transformation de ces produits (cuisson, conservation, etc.) sur ces teneurs, sont très parcellaires.

❖ Devenir métabolique des facteurs de croissance

Concernant le devenir métabolique de l'IGF-1 ingéré, la majorité des données provient d'études réalisées chez l'animal, majoritairement en dehors d'un contexte alimentaire (incluant par exemple des instillations intraluminales directes de facteurs de croissance et/ou des doses supra-physiologiques). De plus, elles portent sur des étapes isolées des processus de digestion et d'absorption, sans approche intégrative du devenir métabolique des facteurs de croissance ingérés. Ces études doivent donc être interprétées avec prudence. Chez l'animal nouveau-né, en raison de l'immaturation de ses fonctions digestives, ces facteurs de croissance traversent en partie la muqueuse intestinale. Chez l'animal adulte, malgré l'action des protéases digestives, une partie de ces composés reste inchangée et a un effet local sur la muqueuse intestinale. Compte tenu de la maturité de la barrière intestinale et de l'existence de différentes phases de dégradation le long du tractus digestif, il est probable que le passage passif à travers la barrière intestinale chez l'animal adulte soit limité par rapport à celui de l'animal nouveau-né.

Il n'existe pas chez l'Homme d'études portant sur les processus de digestion et d'absorption des facteurs de croissance dans un contexte alimentaire. Les rares études disponibles analysent l'effet de doses d'IGF-1 susceptibles d'être apportées par l'ingestion d'1 L de lait cru sur la concentration sanguine d'IGF-1 totale. Elles ne mettent pas en évidence d'augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 attribuable à un apport exogène d'IGF-1.

Ainsi, sur la base de l'ensemble des données disponibles, de consommation de lait et de produits laitiers d'une part et relatives au devenir métabolique de l'IGF-1 ingéré d'autre part, le GT estime que si de l'IGF-1 exogène d'origine laitière rejoint la circulation sanguine, sa quantité est faible au regard des quantités endogènes circulantes d'IGF-1.

Toutefois, il n'est pas possible de proposer une valeur quantifiant l'IGF-1 d'origine laitière susceptible de s'ajouter à la quantité endogène circulante. En effet, les études disponibles portent sur des étapes isolées des processus de digestion et de dégradation et ne rendent pas compte des dynamiques de dégradation intraluminale, d'absorption et de métabolisation.

Par ailleurs, la question de l'exposition aux facteurs de croissance n'est pas spécifique du lait et des produits laitiers, puisque les facteurs de croissance sont présents dans tous les tissus animaux. Bien que les données sur les aliments hors laits et produits laitiers soient parcellaires, les points soulevés ci-dessus pour le lait et les produits laitiers peuvent s'appliquer aux denrées d'origine animale. Ainsi, la faible consommation d'aliments crus d'origine animale, les effets de la préparation des aliments (comme la conservation, la cuisson, etc.) ainsi que la dégradation digestive d'IGF-1 et son absorption limitée, conduisent à estimer que l'IGF-1 exogène, issu de l'ensemble des aliments d'origine animale, contribue faiblement au pool circulant.

Cependant, certains facteurs alimentaires semblent moduler la concentration sanguine d'IGF-1, probablement par l'intermédiaire de sa synthèse endogène, le GT a considéré qu'il fallait élargir la question soulevée par la lettre de saisine, à savoir le rôle des facteurs de croissance apportés par le lait et les produits laitiers dans le risque de développer un cancer (Annexe 1). Ainsi, le GT a analysé le rôle des déterminants alimentaires de la concentration sanguine d'IGF-1, avec une attention particulière pour le lait et les produits laitiers.

❖ Déterminants alimentaires des concentrations sanguines des facteurs de croissance

Il existe une littérature abondante sur les associations entre l'alimentation, tout spécialement sur la consommation de lait et de produits laitiers, et les concentrations sanguines de facteurs de croissance, plus particulièrement les protéines du système IGF.

Une majorité d'études d'observation met en évidence une association positive entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1.

De plus, la majorité des études d'intervention ainsi que la seule méta-analyse disponible décrivent également une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1 dans les groupes recevant un supplément de lait. Toutefois, le GT remarque que la majorité de ces études présente des limites méthodologiques importantes entachant la validité interne. En outre, la plupart des études disponibles portent sur des enfants et il est difficile d'en extrapoler les résultats aux adultes qui constituent la population principalement concernée dans le cadre de l'analyse des risques de cancer.

Ainsi, le GT considère qu'à ce jour, les arguments en faveur d'une association positive entre consommation de lait et concentration sanguine d'IGF-1 reposent principalement sur les études d'observation qui ne permettent pas d'établir formellement de lien de cause à effet. Si des études d'intervention ultérieures chez l'adulte permettaient d'établir une relation formelle causale entre consommation de lait et augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1, celle-ci serait essentiellement attribuable à une stimulation de la synthèse endogène (cf. chapitre 4.2).

Les produits laitiers, considérés dans leur ensemble, constituent un groupe alimentaire très hétérogène, notamment en termes de composition, mais aussi en fonction des aliments considérés dans ce groupe selon les études, le lait pouvant être inclus ou non. L'association entre leur niveau de consommation et la concentration sanguine d'IGF-1 dans les études d'observation est plus inconstante que quand le lait est étudié seul, ce qui ne permet pas de conclure. Les études d'intervention, peu nombreuses, présentent les mêmes limites que celles décrites à propos du lait et ne permettent pas non plus de conclure.

Concernant les autres facteurs alimentaires (régimes, consommation de certains aliments³³, apports en macro- et micronutriments), aucune méta-analyse n'est disponible.

L'apport énergétique et l'apport protéique sont les facteurs alimentaires les plus étudiés. En dehors de ces 2 facteurs, les autres facteurs ont essentiellement fait l'objet d'études d'observation, parfois d'études d'intervention isolées, ce qui ne permet pas de conclure sur les relations de cause à effet entre leur niveau de consommation et la concentration sanguine d'IGF-1. C'est le cas notamment du calcium pour lequel la plupart des études d'observation met en évidence une association positive entre le niveau d'apport en calcium et la concentration sanguine d'IGF-1.

Bien que dans la plupart des études d'observation considérées, les analyses soient ajustées sur différents facteurs de confusion, on ne dispose pas d'études qui aient ajusté leurs analyses sur tous les facteurs susceptibles de jouer un rôle dans les relations observées (dont les habitudes alimentaires, le mode de vie, etc.). Il est également important de souligner que quand une association est observée, on ne peut pas savoir si elle résulte d'un effet direct du facteur étudié, ou si la relation témoigne du fait que ce facteur est un marqueur de certaines habitudes alimentaires ou d'un mode de vie.

Concernant l'apport protéique et l'apport énergétique, en situation de dénutrition, ils constituent des déterminants majeurs de la concentration sanguine d'IGF-1. En dehors de ces situations particulières, on peut retenir les points suivants :

- Les données suggèrent que l'augmentation de l'apport protéique total pourrait être à l'origine d'une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1, notamment en l'absence de déficit énergétique. Cependant, cet effet n'est pas systématiquement observé dans les études et pourrait être modulé par le niveau d'activité physique. Concernant l'effet spécifique d'un type de protéines, 2 types de protéines ont été principalement étudiés : les matières protéiques laitières et les matières protéiques de soja. Prises ensemble, les études tendent à indiquer que la consommation de ces deux types de protéines augmente la concentration d'IGF-1, mais les études disponibles ne permettent pas de conclure quant à un effet plus important d'un des 2 types.

- Concernant l'apport énergétique total, la majorité des études d'association ne met pas en évidence d'association significative avec la concentration sanguine d'IGF-1. Les études d'intervention présentent des

³³ hors lait et produits laitiers, qui viennent d'être décrits

protocoles et des conditions d'expérimentation très variables. Toutefois, chez des sujets normo-pondéraux, une diminution de la concentration sanguine d'IGF-1 suite à une restriction calorique et une augmentation de la concentration d'IGF-1 en cas de supplémentation énergétique sont fréquemment observées. Les sujets obèses ou en surpoids présentent parfois des réponses spécifiques qui pourraient résulter de modifications métaboliques liées à la composition corporelle : le jeûne total ne diminue pas la concentration sanguine d'IGF-1 dans la plupart des cas ; la restriction calorique entraîne des réponses hétérogènes (augmentation, diminution, ou absence de modification de la concentration sanguine d'IGF-1). Des études complémentaires sont nécessaires pour conclure de façon formelle à un effet de l'apport énergétique, le quantifier et déterminer l'influence de la composition corporelle.

En outre, la modulation de la synthèse endogène dépend non seulement de facteurs alimentaires mais aussi d'autres facteurs dont le rôle est majeur, comme le sexe, l'âge, le patrimoine génétique, l'indice de masse corporelle, le niveau d'activité physique.

❖ Relations entre concentrations sanguines des facteurs de croissance et incidence des cancers

Les liens entre concentrations sanguines de facteurs de croissance et incidence des cancers ont été largement étudiés ; il existe notamment une littérature abondante concernant le système IGF. Seules les données relatives à IGF-1 sont suffisantes pour se prononcer, et seulement pour certains cancers. Les études s'appuyant sur des concentrations sanguines mesurées au moment du diagnostic ne permettent pas de faire la différence entre des modifications biologiques secondaires au cancer lui-même et des modifications biologiques antérieures susceptibles de jouer un rôle dans la cancérogénèse. Les conclusions présentées ont ainsi été établies sur la base des études prospectives au cours desquelles les concentrations sanguines ont été mesurées avant la survenue de la maladie³⁴. Le GT a pu se prononcer sur les 4 cancers les plus fréquents :

- Pour le cancer du poumon :

Le GT estime que les données issues des études prospectives sont cohérentes et ne mettent pas en évidence d'association entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque ultérieur de cancer du poumon.

- Pour le cancer de la prostate :

Le GT estime qu'il existe une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque ultérieur de cancer de la prostate, mais sans arguments pour une relation dose-effet. D'après 2 méta-analyses récentes, utilisant uniquement des études prospectives, le risque de cancer de la prostate serait augmenté de 30 à 40 % chez les hommes dont la concentration sanguine d'IGF-1 est située dans les 20 à 25 % les plus élevés de la distribution d'IGF-1 par rapport aux hommes dont la concentration sanguine d'IGF-1 est située dans les 20 à 25 % les plus bas.

- Pour le cancer du sein :

S'appuyant essentiellement sur l'étude la plus récente, qui considère des études prospectives uniquement et qui rassemble le plus grand nombre de sujets, le GT retient une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer du sein ER+, indépendamment du statut ménopausique. D'après cette étude, une femme dont la concentration sanguine d'IGF-1 se situe dans les 20 % les plus élevés de la distribution aurait un risque augmenté de 38 % de développer un cancer du sein ER+ par rapport aux femmes dont la concentration sanguine d'IGF-1 se situe dans les 20 % les plus bas.

³⁴ La question de l'utilisation « d'anti-facteurs de croissance » dans le traitement de certains cancers ne s'inscrit pas dans cette analyse car elle porte sur l'intérêt de certains traitements une fois la tumeur présente. En effet, l'utilisation notamment d'antagonistes des récepteurs de certains facteurs de croissance vise à inhiber les voies d'action de ces composés, qui peuvent être dérégulées dans de nombreuses tumeurs (augmentation de la production des facteurs de croissance, modification de l'expression des récepteurs, etc.). La question considérée ici concerne les associations entre la concentration sanguine de facteurs de croissance mesurée à un instant t et l'apparition ultérieure de cancer.

- Pour le cancer colorectal :

Sur la base des données disponibles, le GT retient une association positive entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer colorectal, sans éléments pour conclure si l'association est spécifique ou non du côlon ou du rectum. La comparaison des catégories extrêmes permet d'estimer une augmentation du risque de 28 à 58 % entre les faibles et les fortes concentrations d'IGF-1.

Pour ces cancers, les études disponibles mesurent souvent un risque relatif et ne permettent donc pas de proposer un seuil de concentration sanguine d'IGF-1 au-delà duquel il existerait une augmentation de l'incidence des cancers. De plus, le format d'expression des résultats diffère selon les études (médiane, moyenne géométrique, écart-type) et peut être difficilement interprétable directement.

- Pour les autres cancers étudiés (endomètre, foie, pancréas, ovaires, cerveau, thyroïde, estomac, lymphome, leucémie), du fait du faible nombre d'études et/ou du nombre de sujets insuffisants, le GT estime que les données sont insuffisantes pour conclure quant à l'association avec la concentration sanguine d'IGF-1, c'est-à-dire qu'elles ne permettent pas de mettre en évidence une association, ni de l'exclure.

En ce qui concerne le risque de récurrence des cancers, les données de la littérature sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure sur d'éventuelles associations avec la concentration sanguine d'IGF-1.

❖ Mise en perspective des conclusions précédentes

Certains facteurs alimentaires sont parfois associés à une augmentation de la concentration sanguine d'IGF-1. Toutefois, il est difficile d'apprécier les conséquences physiopathologiques de cette augmentation.

Du fait notamment de la variabilité élevée des résultats des dosages sanguins d'IGF-1 en fonction des méthodes utilisées, il n'est pas possible d'associer à un niveau de consommation donné (de lait, de protéines, d'énergie, etc.) une concentration sanguine d'IGF-1.

En outre, la modulation de la synthèse endogène dépend non seulement des facteurs alimentaires mais aussi d'autres facteurs dont le rôle est majeur, comme le sexe, l'âge, le patrimoine génétique, l'indice de masse corporelle, le niveau d'activité physique, etc.

Par ailleurs, il est difficile d'interpréter les conséquences d'un point de vue physiopathologique des concentrations d'IGF-1 des percentiles supérieurs des populations étudiées, puisqu'elles se situent dans la fourchette des valeurs observées chez des sujets sains. De plus, une interprétation physiopathologique devrait intégrer d'autres risques de maladies que le cancer (comme par exemple l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires, etc.). Elle devrait en outre prendre en compte les autres composants du système IGF (c'est-à-dire les IGFBP et les récepteurs), susceptibles de moduler l'activité d'IGF-1.

Il est important de replacer les données relatives aux liens entre le système IGF et les cancers dans une réflexion plus large sur les facteurs de risque de cancer. Des associations positives ont été observées entre la concentration sanguine d'IGF-1 et certains cancers (dans le cas du cancer du sein (tumeurs ER +), du cancer colorectal et du cancer de la prostate). S'il existe une plausibilité biologique sous-jacente à ces observations, IGF-1 favorisant la prolifération cellulaire, quel que soit le type de cellule, ce facteur de risque ne peut toutefois pas être incriminé de façon isolée dans la survenue d'un cancer. En effet, les cancers sont des maladies multifactorielles faisant intervenir des déterminants génétiques, physiologiques (comme le sexe, l'âge ou le statut hormonal), comportementaux (comme le tabac ou la nutrition) ou liés à l'environnement (incluant le rayonnement solaire, les expositions professionnelles, etc.). En ce qui concerne les facteurs nutritionnels, le rapport « Nutrition et cancer » de l'Anses (2011) souligne la diversité et la complexité de leurs effets potentiels, ceux-ci pouvant agir sur de multiples fonctions biologiques, aux différentes étapes de la cancérogénèse (initiation, promotion, progression). Parmi les facteurs nutritionnels, le surpoids et l'obésité constituent des facteurs de risque de cancers aujourd'hui largement reconnus (WCRF/AICR 2007). L'association entre obésité et risque de cancer a été attribuée à des processus inflammatoires pouvant contribuer à l'initiation et à la progression de plusieurs cancers, mais aussi à son influence directe sur les concentrations circulantes de nombreuses hormones en particulier l'insuline, l'IGF-1, et les œstrogènes.

Par ailleurs, ce rapport a analysé d'une part, les associations entre la consommation de lait et la concentration sanguine d'IGF-1, et d'autre part, les associations entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de certains cancers. Le lien direct entre la consommation de lait et de produits laitiers et le risque

de cancer a quant à lui été étudié par le WCRF (2007)³⁵. En ce qui concerne les cancers pour lesquels le GT a conclu à une association avec la concentration sanguine d'IGF-1, les conclusions du WCRF sont les suivantes :

- aucune association significative entre le risque de cancers du sein et la consommation de lait ou de produits laitiers n'est mise en évidence ;
- les régimes riches en calcium (niveau de preuve : probable³⁶) et la consommation de lait et de produits laitiers (niveau de preuve : limité-suggestif) sont associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate ;
- la consommation de lait (niveau de preuve : probable) est associée à une diminution du risque de cancer colorectal.

❖ **Recommandations de recherche du GT**

Compte tenu des incertitudes soulevées tout au long de ce rapport, plusieurs recommandations de recherche sont proposées :

- standardiser les dosages sanguins de facteurs de croissance ;
- développer les méthodes de dosage de facteurs de croissance dans diverses matrices alimentaires ;
- étudier l'effet de différents procédés de transformation (industriels et domestiques) sur les teneurs en facteurs de croissance dans certains aliments ;
- disposer d'études supplémentaires réalisées chez l'Homme, dans un contexte alimentaire, permettant d'évaluer le devenir métabolique des facteurs de croissance ingérés ;
- mettre en œuvre des études d'intervention complémentaires pour étudier l'effet de la consommation de lait sur la concentration sanguine d'IGF-1 et identifier les constituants du lait les mécanismes sous-jacents éventuels ;
- mettre en œuvre des études complémentaires pour approfondir l'effet d'autres facteurs alimentaires (énergie, protéines, calcium,...) sur la concentration sanguine d'IGF-1 ;
- explorer l'effet de types de régimes alimentaires sur la concentration sanguine d'IGF-1 ;
- réaliser des méta-analyses des études disponibles pour chacun des facteurs alimentaires qui font l'objet d'un nombre suffisant d'études ;
- approfondir le rôle de facteurs autres qu'alimentaires (polymorphisme génétique, activité physique, etc.) susceptibles de moduler la concentration sanguine d'IGF-1 ;
- développer des méta-analyses sur les relations entre la concentration sanguine d'IGF-1 et le risque de cancer, non seulement celles comparant les percentiles extrêmes d'une population, mais également celles étudiant les relations doses-réponses et les effets seuils ;
- développer les mêmes axes de recherche pour l'ensemble du système IGF, mais aussi pour d'autres facteurs de croissance.

³⁵ Le rapport du WCRF a servi de référence au GT en ce qui concerne les liens directs entre facteurs nutritionnels et incidence de cancers. Ce rapport fait l'objet de mises à jour régulières pour les différents sites de cancers. Les mises à jour sont achevées pour le cancer du sein et le cancer colorectal. Elles confirment les conclusions du rapport de 2007 (le niveau de preuve caractérisant la diminution du risque de cancer colorectal associé à la consommation d'aliments contenant des fibres passe de probable à convaincant). La mise à jour pour les 17 sites de cancer étudiés devrait être achevée en 2015. http://www.wcrf.org/cancer_research/cup/index.php.

³⁶ Critères de jugement de niveau de preuve établis dans le cadre du rapport du WCRF de 2007 (Chapitre 3 : *Judging the evidence*).

7 Conclusions du groupe de travail

Date de validation du rapport d'expertise collective :

- par le groupe de travail : 16 novembre 2011

- par le comité de validation issu du Comité d'experts spécialisé « Nutrition Humaine » : 8 mars 2012

Sur la base de l'ensemble des données disponibles, de consommation de lait et de produits laitiers d'une part et relatives au devenir métabolique de l'IGF-1 ingéré d'autre part, le GT estime que si de l'IGF-1 exogène d'origine laitière rejoint la circulation sanguine, sa quantité est faible au regard des quantités endogènes circulantes d'IGF-1. Toutefois, on ne peut pas proposer une valeur quantifiant l'IGF-1 d'origine laitière susceptible de s'ajouter à la quantité endogène. En effet, les études disponibles portent sur des étapes isolées des processus de digestion et de dégradation et ne rendent pas compte des dynamiques de dégradation intraluminaire, d'absorption et de métabolisation.

Si la quantité d'IGF-1 exogène d'origine laitière susceptible de s'ajouter aux quantités circulantes est faible, une majorité d'études d'observation met néanmoins en évidence une association positive entre le niveau de consommation de lait et la concentration sanguine d'IGF-1. Toutefois, des études d'intervention complémentaires chez l'adulte seraient nécessaires pour établir un lien de causalité entre la consommation de lait et la concentration sanguine d'IGF-1, et le cas échéant, préciser quantitativement cet effet. Lorsqu'on considère l'ensemble des produits laitiers, qui constituent un groupe hétérogène, le GT note que les conclusions des études d'association comme d'intervention sont plus inconstantes.

Par ailleurs, il semble que de nombreux facteurs nutritionnels, tels l'apport protéique, l'apport énergétique, ou encore la masse adipeuse ou le niveau d'activité physique, participent à la modulation de la synthèse endogène d'IGF-1.

Finalement, la question d'une relation entre consommation de lait ou de produits laitiers et concentration sanguine de facteurs de croissance, plus particulièrement l'IGF-1, se pose peu en termes d'exposition alimentaire aux facteurs de croissance du lait et des produits laitiers, mais plutôt en termes de modulation de la synthèse endogène d'IGF-1 par de nombreux facteurs alimentaires, le lait pouvant être l'un d'entre eux.

Concernant les liens entre concentration sanguine d'IGF-1 et risque de cancer, des associations positives ont été observées pour certains cancers (cancer du sein, cancer colorectal, cancer de la prostate). S'il existe une plausibilité biologique sous-jacente à ces observations, IGF-1 favorisant la prolifération cellulaire, ce facteur ne peut toutefois pas être incriminé de façon isolée dans la survenue des cancers, dont l'origine est multifactorielle. En outre, les conséquences physiopathologiques de concentrations sanguines élevées d'IGF-1 devraient être interprétées en prenant en compte l'ensemble de leurs effets sur la santé, notamment leurs effets bénéfiques ou délétères potentiels sur le risque d'autres maladies que le cancer (comme l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires, etc.).

Si ce rapport a concerné les relations complexes entre les facteurs de croissance, la consommation de lait et de produits laitiers et le risque de cancer, il apparaît que l'influence des facteurs alimentaires et nutritionnels sur le risque de cancer par l'intermédiaire d'une modulation de la synthèse endogène des facteurs de croissance est un vaste sujet de recherche pertinent et d'actualité, qui doit être étendu à d'autres facteurs alimentaires dont la consommation pourrait être associée au risque de cancer, et pouvant impliquer d'autres voies mécanistiques.

8 Bibliographie

8.1 Publications

- Adams KF, Newton KM, Chen C, Emerson SS, Potter JD, White E and Lampe JW (2003). Soy isoflavones do not modulate circulating insulin-like growth factor concentrations in an older population in an intervention trial. *J Nutr* 133(5): 1316-1319.
- Afssa (2007). Apports en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations
- Afssa (2009). Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA 2) (2006-2007).
- Afssa/Credoc (1999). Etude individuelle nationale des consommations alimentaires (INCA1) (1998-1999).
- Akbache A, Rocafi A, Saffon M, Lamiot É, Moroni O, Turgeon S, Richard C, Gauthier SF and Pouliot Y (2011). Effect of heating on the distribution of transforming growth factor-[beta]2 in bovine milk. *Food Research International* 44(1): 28-32.
- Aleman JA, Nindl BC, Kellogg MD, Tharion WJ, Young AJ and Montain SJ (2008). Effects of dietary protein content on IGF-I, testosterone, and body composition during 8 days of severe energy deficit and arduous physical activity. *J Appl Physiol* 105(1): 58-64.
- Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Kaaks R, Rinaldi S and Key TJ (2002). The associations of diet with serum insulin-like growth factor I and its main binding proteins in 292 women meat-eaters, vegetarians, and vegans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11(11): 1441-1448.
- Allen NE, Appleby PN, Davey GK and Key TJ (2000). Hormones and diet: low insulin-like growth factor-I but normal bioavailable androgens in vegan men. *Br J Cancer* 83(1): 95-97.
- Andersen MH, Graversen H, Fedosov SN, Petersen TE and Rasmussen JT (2000). Functional analyses of two cellular binding domains of bovine lactadherin. *Biochemistry* 39(20): 6200-6206.
- Annunziata M, Granata R and Ghigo E (2011). The IGF system. *Acta Diabetol* 48(1): 1-9.
- Anses (2011). Légimité de recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention des cancers.
- Arciero PJ, Gentile CL, Pressman R, Everett M, Ormsbee MJ, Martin J, Santamore J, Gorman L, Fehling PC, Vukovich MD and Nindl BC (2008). Moderate protein intake improves total and regional body composition and insulin sensitivity in overweight adults. *Metabolism* 57(6): 757-765.
- Arjmandi BH, Khalil DA, Lucas EA, Georgis A, Stoecker BJ, Hardin C, Payton ME and Wild RA (2002). Dried plums improve indices of bone formation in postmenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med* 11(1): 61-68.
- Arjmandi BH, Khalil DA, Lucas EA, Smith BJ, Sinichi N, Hodges SB, Juma S, Munson ME, Payton ME, Tivis RD and Svanborg A (2004). Soy protein may alleviate osteoarthritis symptoms. *Phytomedicine* 11(7-8): 567-575.
- Arjmandi BH, Khalil DA, Smith BJ, Lucas EA, Juma S, Payton ME and Wild RA (2003). Soy protein has a greater effect on bone in postmenopausal women not on hormone replacement therapy, as evidenced by reducing bone resorption and urinary calcium excretion. *J Clin Endocrinol Metab* 88(3): 1048-1054.
- Arjmandi BH, Lucas EA, Khalil DA, Devareddy L, Smith BJ, McDonald J, Arquitt AB, Payton ME and Mason C (2005). One year soy protein supplementation has positive effects on bone formation markers but not bone density in postmenopausal women. *Nutr J* 4: 8.
- Augustin LS, Dal Maso L, Franceschi S, Talamini R, Kendall CW, Jenkins DJ, Vidgen E and La Vecchia C (2004). Association between components of the insulin-like growth factor system and endometrial cancer risk. *Oncology* 67(1): 54-59.

- Baibas N, Bamia C, Vassilopoulou E, Sdrolas J, Trichopoulou A and Trichopoulos D (2003). Dietary and lifestyle factors in relation to plasma insulin-like growth factor I in a general population sample. *Eur J Cancer Prev* 12(3): 229-234.
- Baldys-Waligorska A, Krzentowska A, Golkowski F, Sokolowski G and Hubalewska-Dydejczyk A (2010). The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Endokrynol Pol* 61(1): 29-34.
- Ballard TL, Clapper JA, Specker BL, Binkley TL and Vukovich MD (2005). Effect of protein supplementation during a 6-mo strength and conditioning program on insulin-like growth factor I and markers of bone turnover in young adults. *Am J Clin Nutr* 81(6): 1442-1448.
- Bang P, Brismar K, Rosenfeld RG and Hall K (1994). Fasting affects serum insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins differently in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus versus healthy nonobese and obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 78(4): 960-967.
- Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemejaer L, Ekblom A, Olsen JH, Baron JA and Fraumeni JF, Jr. (2002). Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control* 13(5): 395-400.
- Baron-Hay S, Boyle F, Ferrier A and Scott C (2004). Elevated serum insulin-like growth factor binding protein-2 as a prognostic marker in patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 10(5): 1796-1806.
- Bastian SE, Dunbar AJ, Priebe IK, Owens PC and Goddard C (2001). Measurement of betacellulin levels in bovine serum, colostrum and milk. *J Endocrinol* 168(1): 203-212.
- Baxter RC, Zaltsman Z and Turtle JR (1984). Immunoreactive somatomedin-C/insulin-like growth factor I and its binding protein in human milk. *J Clin Endocrinol Metab* 58(6): 955-959.
- Beardmore JM, Lewis-Jones DI and Richards RC (1983). Urogastrone and lactose concentrations in precolostrum, colostrum, and milk. *Pediatr Res* 17(10): 825-828.
- Belobrajdic DP, Frystyk J, Jeyaratnaganathan N, Espelund U, Flyvbjerg A, Clifton PM and Noakes M (2010). Moderate energy restriction-induced weight loss affects circulating IGF levels independent of dietary composition. *Eur J Endocrinol* 162(6): 1075-1082.
- Ben Ounis O, Elloumi M, Zouhal H, Makni E, Denguezli M, Amri M, Lac G and Tabka Z (2010). Effect of individualized exercise training combined with diet restriction on inflammatory markers and IGF-1/IGFBP-3 in obese children. *Ann Nutr Metab* 56(4): 260-266.
- Bereket A, Wilson TA, Blethen SL, Fan J, Frost RA, Gelato MC and Lang CH (1996). Effect of short-term fasting on free/dissociable insulin-like growth factor I concentrations in normal human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 81(12): 4379-4384.
- Bhatavdekar JM, Patel DD, Vora HH and Balar DB (1993). Circulating markers and growth factors as prognosticators in men with advanced tongue cancer. *Tumour Biol* 14(1): 55-58.
- Blazejewski S, Georges A, Forest K, Corcuff JB, Abouelfath A, Girodet PO, Kamagate M, Jacquet A, Pillet O, Bordenave L and Moore N (2009). The chronic oral administration of arginine aspartate decreases secretion of IGF-1 and IGFBP-3 in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 23(3): 339-344.
- Blum JW and Baumrucker CR (2008). Insulin-like growth factors (IGFs), IGF binding proteins, and other endocrine factors in milk: role in the newborn. *Adv Exp Med Biol* 606: 397-422.
- Blum JW and Hammon H (2000). Colostrum effects on the gastrointestinal tract, and on nutritional, endocrine and metabolic parameters in neonatal calves. *Livestock Production Science* 66(2): 151-159.
- Bonjour JP, Benoit V, Pourchaire O, Ferry M, Rousseau B and Souberbielle JC (2009). Inhibition of markers of bone resorption by consumption of vitamin D and calcium-fortified soft plain cheese by institutionalised elderly women. *Br J Nutr* 102(7): 962-966.
- Bos C, Benamouzig R, Bruhat A, Roux C, Valensi P, Ferriere F and Tome D (2001). Nutritional status after short-term dietary supplementation in hospitalized malnourished geriatric patients. *Clin Nutr* 20(3): 225-233.
- Bottcher MF, Jenmalm MC, Garofalo RP and Bjorksten B (2000). Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers. *Pediatr Res* 47(1): 157-162.
- Brabant G, von zur Muhlen A, Wuster C, Ranke MB, Kratzsch J, Kiess W, Ketelslegers JM, Wilhelmsen L, Hulthen L, Saller B, Mattsson A, Wilde J, Schemer R and Kann P (2003). Serum insulin-like growth

- factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res* 60(2): 53-60.
- Brzozowski AM, Dodson EJ, Dodson GG, Murshudov GN, Verma C, Turkenburg JP, de Bree FM and Dauter Z (2002). Structural origins of the functional divergence of human insulin-like growth factor-I and insulin. *Biochemistry* 41(30): 9389-9397.
- Budek AZ, Hoppe C, Ingstrup H, Michaelsen KF, Bugel S and Molgaard C (2007a). Dietary protein intake and bone mineral content in adolescents-The Copenhagen Cohort Study. *Osteoporos Int* 18(12): 1661-1667.
- Budek AZ, Hoppe C, Michaelsen KF, Bugel S and Molgaard C (2007b). Associations of total, dairy, and meat protein with markers for bone turnover in healthy, prepubertal boys. *J Nutr* 137(4): 930-934.
- Burrin DG, Wester TJ, Davis TA, Amick S and Heath JP (1996). Orally administered IGF-I increases intestinal mucosal growth in formula-fed neonatal pigs. *Am J Physiol* 270(5 Pt 2): R1085-1091.
- Cadogan J, Eastell R, Jones N and Barker ME (1997). Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ* 315(7118): 1255-1260.
- Campbell PG and Baumrucker CR (1989). Insulin-like growth factor-I and its association with binding proteins in bovine milk. *J Endocrinol* 120(1): 21-29.
- Carpenter G (1980). Epidermal growth factor is a major growth-promoting agent in human milk. *Science* 210(4466): 198-199.
- Castaneda C, Gordon PL, Fielding RA, Evans WJ and Crim MC (2000). Marginal protein intake results in reduced plasma IGF-I levels and skeletal muscle fiber atrophy in elderly women. *J Nutr Health Aging* 4(2): 85-90.
- Chaet MS, Arya G, Ziegler MM and Warner BW (1994). Epidermal growth factor enhances intestinal adaptation after massive small bowel resection. *J Pediatr Surg* 29(8): 1035-1038; discussion 1038-1039.
- Chang S, Wu X, Yu H and Spitz MR (2002). Plasma concentrations of insulin-like growth factors among healthy adult men and postmenopausal women: associations with body composition, lifestyle, and reproductive factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11(8): 758-766.
- Chanson P (2007). Acromégalie. *Traité d'endocrinologie*. P. Chanson and J. Young, Médecine Science Flammarion 3: 918-928.
- Chen B, Liu S, Xu W, Wang X, Zhao W and Wu J (2009a). IGF-I and IGFBP-3 and the risk of lung cancer: A meta-analysis based on nested case-control studies. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 28(1): 89.
- Chen JW, Hojlund K, Beck-Nielsen H, Sandahl Christiansen J, Orskov H and Frystyk J (2005). Free rather than total circulating insulin-like growth factor-I determines the feedback on growth hormone release in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 90(1): 366-371.
- Chen W, Wang S, Tian T, Bai J, Hu Z, Xu Y, Dong J, Chen F, Wang X and Shen H (2009b). Phenotypes and genotypes of insulin-like growth factor 1, IGF-binding protein-3 and cancer risk: evidence from 96 studies. *Eur J Hum Genet* 17(12): 1668-1675.
- Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP and Rizzoli R (2010). Early serum IGF-I response to oral protein supplements in elderly women with a recent hip fracture. *Clin Nutr* 29(1): 78-83.
- Chia VM, Newcomb PA, White E, Zheng Y, Potter JD and Lampe JW (2008). Reproducibility of serum leptin, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor-binding protein-3 measurements. *Horm Res* 69(5): 295-300.
- Chockalingam A, Paape MJ and Bannerman DD (2005). Increased milk levels of transforming growth factor-alpha, beta1, and beta2 during *Escherichia coli*-induced mastitis. *J Dairy Sci* 88(6): 1986-1993.
- Clemmons DR (1997). Insulin-like growth factor binding proteins and their role in controlling IGF actions. *Cytokine Growth Factor Rev* 8(1): 45-62.
- Clemmons DR, Seek MM and Underwood LE (1985). Supplemental essential amino acids augment the somatomedin-C/insulin-like growth factor I response to refeeding after fasting. *Metabolism* 34(4): 391-395.

- Colangelo LA, Chiu BC, Liu K, Kopp PA, Gann PH and Gapstur SM (2005). IGF-1, IGFBP-3, and nutritional factors in young black and white men: the CARDIA Male Hormone Study. *Nutr Cancer* 53(1): 57-64.
- Collier RJ, Miller MA, Hildebrandt JR, Torkelson AR, White TC, Madsen KS, Vicini JL, Eppard PJ and Lanza GM (1991). Factors affecting insulin-like growth factor-I concentration in bovine milk. *J Dairy Sci* 74(9): 2905-2911.
- Connolly JM and Rose DP (1988). Epidermal growth factor-like proteins in breast fluid and human milk. *Life Sci* 42(18): 1751-1756.
- Corpas E, Blackman MR, Roberson R, Scholfield D and Harman SM (1993). Oral arginine-lysine does not increase growth hormone or insulin-like growth factor-I in old men. *J Gerontol* 48(4): M128-133.
- Corpeleijn WE, van Vliet I, de Gast-Bakker DA, van der Schoor SR, Alles MS, Hoijer M, Tibboel D and van Goudoever JB (2008). Effect of enteral IGF-1 supplementation on feeding tolerance, growth, and gut permeability in enterally fed premature neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46(2): 184-190.
- Corps AN, Blakeley DM, Carr J, Rees LH and Brown KD (1987). Synergistic stimulation of Swiss mouse 3T3 fibroblasts by epidermal growth factor and other factors in human mammary secretions. *J Endocrinol* 112(1): 151-159.
- Corps AN, Brown KD, Rees LH, Carr J and Prosser CG (1988). The insulin-like growth factor I content in human milk increases between early and full lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 67(1): 25-29.
- Crowe FL, Key TJ, Allen NE, Appleby PN, Roddam A, Overvad K, Gronbaek H, Tjonneland A, Halkjaer J, Dossus L, Boeing H, Kroger J, Trichopoulou A, Dilis V, Trichopoulos D, Boutron-Ruault MC, De Lauzon B, Clavel-Chapelon F, Palli D, Berrino F, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Vrieling A, van Gils CH, Peeters PH, Gram IT, Skeie G, Lund E, Rodriguez L, Jakszyn P, Molina-Montes E, Tormo MJ, Barricarte A, Larranaga N, Khaw KT, Bingham S, Rinaldi S, Slimani N, Norat T, Gallo V, Riboli E and Kaaks R (2009). The association between diet and serum concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(5): 1333-1340.
- Cujic D, Golubovic S, Bojic-Trbojevic Z, Ilic N, Baricevic I and Nedic O (2010). Differential diagnosis of liver diseases using serum biomarkers. *J BUON* 15(1): 141-146.
- Dal Maso L, Augustin LS, Franceschi S, Talamini R, Polesel J, Kendall CW, Jenkins DJ, Vidgen E and La Vecchia C (2004). Association between components of the insulin-like growth factor system and epithelial ovarian cancer risk. *Oncology* 67(3-4): 225-230.
- Dall'Aglio E, Salimbeni I, Rocci A, Mazzoni S, Corradi F, Cattadori E, Visioli S, Banchini A, Valenti G and Ceda GP (2002). Modifications of blood pressure and IGF-I levels after weight loss in obesity. *J Endocrinol Invest* 25(10 Suppl): 107-109.
- De Pergola G, Zamboni M, Pannacciulli N, Turcato E, Giorgino F, Armellini F, Logoluso F, Sciaraffia M, Bosello O and Giorgino R (1998). Divergent effects of short-term, very-low-calorie diet on insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 serum concentrations in premenopausal women with obesity. *Obes Res* 6(6): 408-415.
- DeLellis K, Rinaldi S, Kaaks RJ, Kolonel LN, Henderson B and Le Marchand L (2004). Dietary and lifestyle correlates of plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3): the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(9): 1444-1451.
- Donovan SM, Chao JC, Zijlstra RT and Odle J (1997). Orally administered iodinated recombinant human insulin-like growth factor-I (125I-rhIGF-I) is poorly absorbed by the newborn piglet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24(2): 174-182.
- Donovan SM, Hintz RL and Rosenfeld RG (1991). Insulin-like growth factors I and II and their binding proteins in human milk: effect of heat treatment on IGF and IGF binding protein stability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 13(3): 242-253.
- Dooley S, Weng H and Mertens PR (2009). Hypotheses on the role of transforming growth factor-beta in the onset and progression of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 27(2): 93-101.
- Douglas JB, Silverman DT, Pollak MN, Tao Y, Soliman AS and Stolzenberg-Solomon RZ (2010). Serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, and IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19(9): 2298-2306.

- Drouin R, Moroni O, Cantin K and Juneau C (2008). A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of XP-828L (800 mg) on the quality of life and clinical symptoms of patients with mild-to-moderate psoriasis. *Altern Med Rev* 13(2): 145-152.
- Dunbar AJ, Priebe IK, Belford DA and Goddard C (1999). Identification of betacellulin as a major peptide growth factor in milk: purification, characterization and molecular cloning of bovine betacellulin. *Biochem J* 344 Pt 3: 713-721.
- Dvorak B, Fituch CC, Williams CS, Hurst NM and Schanler RJ (2003). Increased epidermal growth factor levels in human milk of mothers with extremely premature infants. *Pediatr Res* 54(1): 15-19.
- Elfstrand L, Lindmark-Mansson H, Paulsson M, Nyberg L and Akesson B (2002). Immunoglobulins, growth factors and growth hormone in bovine colostrum and the effects of processing. *Int Dairy J* 12: 879-887.
- Elmlinger MW, Grund R, Buck M, Wollmann HA, Feist N, Weber MM, Speer CP and Ranke MB (1999). Limited proteolysis of the IGF binding protein-2 (IGFBP-2) by a specific serine protease activity in early breast milk. *Pediatr Res* 46(1): 76-81.
- Elmlinger MW, Hochhaus F, Loui A, Frommer KW, Obladen M and Ranke MB (2007). Insulin-like growth factors and binding proteins in early milk from mothers of preterm and term infants. *Horm Res* 68(3): 124-131.
- Emvo EN, Raul F, Koch B, Neuville P and Foltzer-Jourdainne C (1996). Sucrase-isomaltase gene expression in suckling rat intestine: hormonal, dietary, and growth factor control. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 23(3): 262-269.
- Eriksson U, Duc G, Froesch ER and Zapf J (1993). Insulin-like growth factors (IGF) I and II and IGF binding proteins (IGFBPs) in human colostrum/transitory milk during the first week postpartum: comparison with neonatal and maternal serum. *Biochem Biophys Res Commun* 196(1): 267-273.
- Esterle L, Sabatier JP, Guillon-Metz F, Walrant-Debray O, Guaydier-Souquieres G, Jehan F and Garabedian M (2009). Milk, rather than other foods, is associated with vertebral bone mass and circulating IGF-1 in female adolescents. *Osteoporos Int* 20(4): 567-575.
- FAO (1998). *Le lait et les produits laitiers dans la nutrition humaine*.
- Fayh AP, Friedman R, Sapata KB and Oliveira AR (2007). [Effect of L-arginine supplementation on secretion of human growth hormone and insulin-like growth factor in adults]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 51(4): 587-592.
- Flood A, Mai V, Pfeiffer R, Kahle L, Remaley AT, Rosen CJ, Lanza E and Schatzkin A (2008). The effects of a high-fruit and -vegetable, high-fiber, low-fat dietary intervention on serum concentrations of insulin, glucose, IGF-I and IGFBP-3. *Eur J Clin Nutr* 62(2): 186-196.
- Flyvbjerg A, Mogensen O, Mogensen B and Nielsen OS (1997). Elevated serum insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP-2) and decreased IGFBP-3 in epithelial ovarian cancer: correlation with cancer antigen 125 and tumor-associated trypsin inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 82(7): 2308-2313.
- Fontana L, Klein S and Holloszy JO (2006). Long-term low-protein, low-calorie diet and endurance exercise modulate metabolic factors associated with cancer risk. *Am J Clin Nutr* 84(6): 1456-1462.
- Fontana L, Shew JL, Holloszy JO and Villareal DT (2005). Low bone mass in subjects on a long-term raw vegetarian diet. *Arch Intern Med* 165(6): 684-689.
- Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, Klein S and Holloszy JO (2008). Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell* 7(5): 681-687.
- Forbes GB, Brown MR, Welle SL and Underwood LE (1989). Hormonal response to overfeeding. *Am J Clin Nutr* 49(4): 608-611.
- Forbes SC and Bell GJ (2011). The acute effects of a low and high dose of oral L-arginine supplementation in young active males at rest. *Appl Physiol Nutr Metab* 36(3): 405-411.
- FranceAgrimer (2010). *La transformation laitière française - Evolutions 2002-2008*.
- Franciosi CM, Piacentini MG, Conti M, Romano F, Musco F, Caprotti R, Rovelli F and Uggeri F (2003). IGF-1 and IGF-1BP3 in gastric adenocarcinoma. Preliminary study. *Hepatogastroenterology* 50(49): 297-300.

- Francis GL, Upton FM, Ballard FJ, McNeil KA and Wallace JC (1988). Insulin-like growth factors 1 and 2 in bovine colostrum. Sequences and biological activities compared with those of a potent truncated form. *Biochem J* 251(1): 95-103.
- Frystyk J, Freda P and Clemmons DR (2010). The current status of IGF-I assays--a 2009 update. *Growth Horm IGF Res* 20(1): 8-18.
- Gama R, Teale JD and Marks V (1990). The effect of synthetic very low calorie diets on the GH-IGF-1 axis in obese subjects. *Clin Chim Acta* 188(1): 31-38.
- Gann PH, Kazer R, Chatterton R, Gapstur S, Thedford K, Helenowski I, Giovanazzi S and Van Horn L (2005). Sequential, randomized trial of a low-fat, high-fiber diet and soy supplementation: effects on circulating IGF-I and its binding proteins in premenopausal women. *Int J Cancer* 116(2): 297-303.
- Gauthier SF, Pouliot Y and J.L. M (2006). Growth factors from bovine milk and colostrum: composition, extraction and biological activities. *Lait* 86(2): 99-125.
- Giannelli G, Mazzocca A, Fransvea E, Lahn M and Antonaci S (2011). Inhibiting TGF-beta signaling in hepatocellular carcinoma. *Biochim Biophys Acta* 1815(2): 214-223.
- Gill JK, Wilkens LR, Pollak MN, Stanczyk FZ and Kolonel LN (2010). Androgens, growth factors, and risk of prostate cancer: the Multiethnic Cohort. *Prostate* 70(8): 906-915.
- Ginjala V and Pakkanen R (1998). Determination of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) and insulin-like growth factor (IGF-1) in bovine colostrum samples. *J Immunoassay* 19(2-3): 195-207.
- Giovannucci E, Pollak M, Liu Y, Platz EA, Majeed N, Rimm EB and Willett WC (2003). Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12(2): 84-89.
- Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA, Willett WC, Stampfer MJ, Majeed N, Colditz GA, Speizer FE and Hankinson SE (2000). A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9(4): 345-349.
- Goodlad RA, Wilson TJ, Lenton W, Gregory H, McCullagh KG and Wright NA (1987). Intravenous but not intragastric urogastrone-EGF is trophic to the intestine of parenterally fed rats. *Gut* 28(5): 573-582.
- Gospodarowicz D (1987). Isolation and characterization of acidic and basic fibroblast growth factor. *Methods Enzymol* 147: 106-119.
- Guglietta A and Lesch CA (1993). Effect of h-EGF and h-EGF 1-48 on histamine-stimulated gastric acid secretion in rats and monkeys. *J Physiol Paris* 87(6): 343-347.
- Guler HP, Schmid C, Zapf J and Froesch ER (1989). Effects of recombinant insulin-like growth factor I on insulin secretion and renal function in normal human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(8): 2868-2872.
- Guler HP, Zapf J and Froesch ER (1987). Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. *N Engl J Med* 317(3): 137-140.
- Gullu BE, Celik O, Gazioglu N and Kadioglu P (2010). Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 13(3): 242-248.
- Gunnell D, Oliver SE, Peters TJ, Donovan JL, Persad R, Maynard M, Gillatt D, Pearce A, Hamdy FC, Neal DE and Holly JM (2003). Are diet-prostate cancer associations mediated by the IGF axis? A cross-sectional analysis of diet, IGF-I and IGFBP-3 in healthy middle-aged men. *Br J Cancer* 88(11): 1682-1686.
- Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Manson JE, Li J, Harris TG, Rohan TE, Xue X, Ho GY, Einstein MH, Kaplan RC, Burk RD, Wylie-Rosett J, Pollak MN, Anderson G, Howard BV and Strickler HD (2008). A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(4): 921-929.
- Hadsell DL, Baumrucker CR and Kensinger RS (1993). Effects of elevated blood insulin-like growth factor-I (IGF-I) concentration upon IGF-I in bovine mammary secretions during the colostrum phase. *J Endocrinol* 137(2): 223-230.
- Harber MP, Schenk S, Barkan AL and Horowitz JF (2005). Effects of dietary carbohydrate restriction with high protein intake on protein metabolism and the somatotrophic axis. *J Clin Endocrinol Metab* 90(9): 5175-5181.

- Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, Shaoul R, Levine A, Adiv OE, Shapira R, Fradkin A, Wilschanski M, Tamir A and Shamir R (2008). Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 for children with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J* 10(7): 503-507.
- Hawkes JS, Bryan DL and Gibson RA (2002). Variations in transforming growth factor beta in human milk are not related to levels in plasma. *Cytokine* 17(4): 182-186.
- Hawkes JS, Bryan DL, James MJ and Gibson RA (1999). Cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, TGF-beta1, and TGF-beta2) and prostaglandin E2 in human milk during the first three months postpartum. *Pediatr Res* 46(2): 194-199.
- Heald AH, Cade JE, Cruickshank JK, Anderson S, White A and Gibson JM (2003). The influence of dietary intake on the insulin-like growth factor (IGF) system across three ethnic groups: a population-based study. *Public Health Nutr* 6(2): 175-180.
- Heald AH, Sharma R, Anderson SG, Vyas A, Siddals K, Patel J, Bhatnagar D, Prabhakaran D, Rudenski A, Hughes E, Durrington P, Gibson JM and Cruickshank JK (2005). Dietary intake and the insulin-like growth factor system: effects of migration in two related populations in India and Britain with markedly different dietary intake. *Public Health Nutr* 8(6): 620-627.
- Heaney RP, McCarron DA, Dawson-Hughes B, Oparil S, Berga SL, Stern JS, Barr SI and Rosen CJ (1999). Dietary changes favorably affect bone remodeling in older adults. *J Am Diet Assoc* 99(10): 1228-1233.
- Heidegger I, Pircher A, Klocker H and Massoner P (2011). Targeting the insulin-like growth factor network in cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 11(8): 701-707.
- Hess-Dudan F, Vacher PY, Bruckmaier R, Weishaupt M, Burger D and Blum J (1994). Immunoreactive insulin-like growth factor I and insulin in blood plasma and milk of mares and in blood plasma of foals. *Equine Veterinary Journal* 26(2): 134-139.
- Hill AB (1965). The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 58: 295-300.
- Holmes MD, Pollak MN, Willett WC and Hankinson SE (2002). Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11(9): 852-861.
- Honegger A and Humbel RE (1986). Insulin-like growth factors I and II in fetal and adult bovine serum. Purification, primary structures, and immunological cross-reactivities. *J Biol Chem* 261(2): 569-575.
- Hoppe C, Kristensen M, Boiesen M, Kudsk J, Fleischer Michaelsen K and Molgaard C (2009a). Short-term effects of replacing milk with cola beverages on insulin-like growth factor-I and insulin-glucose metabolism: a 10 d interventional study in young men. *Br J Nutr* 102(7): 1047-1051.
- Hoppe C, Molgaard C, Dalum C, Vaag A and Michaelsen KF (2009b). Differential effects of casein versus whey on fasting plasma levels of insulin, IGF-1 and IGF-1/IGFBP-3: results from a randomized 7-day supplementation study in prepubertal boys. *Eur J Clin Nutr* 63(9): 1076-1083.
- Hoppe C, Molgaard C, Juul A and Michaelsen KF (2004a). High intakes of skimmed milk, but not meat, increase serum IGF-I and IGFBP-3 in eight-year-old boys. *Eur J Clin Nutr* 58(9): 1211-1216.
- Hoppe C, Molgaard C, Thomsen BL, Juul A and Michaelsen KF (2004b). Protein intake at 9 mo of age is associated with body size but not with body fat in 10-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr* 79(3): 494-501.
- Hoppe C, Udam TR, Lauritzen L, Molgaard C, Juul A and Michaelsen KF (2004c). Animal protein intake, serum insulin-like growth factor I, and growth in healthy 2.5-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr* 80(2): 447-452.
- Hospices civils de Lyon, Institut de veille sanitaire, Institut national du cancer and Francim Indlstedlrm (2010). Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique.
- Houle VM, Schroeder EA, Odle J and Donovan SM (1997). Small intestinal disaccharidase activity and ileal villus height are increased in piglets consuming formula containing recombinant human insulin-like growth factor-I. *Pediatr Res* 42(1): 78-86.
- Hunt JR, Johnson LK and Fariba Roughead ZK (2009). Dietary protein and calcium interact to influence calcium retention: a controlled feeding study. *Am J Clin Nutr* 89(5): 1357-1365.
- Hurson M, Regan MC, Kirk SJ, Wasserkrug HL and Barbul A (1995). Metabolic effects of arginine in a healthy elderly population. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 19(3): 227-230.

- Iacopetta BJ, Grieu F, Horisberger M and Sunahara GI (1992). Epidermal growth factor in human and bovine milk. *Acta Paediatr* 81(4): 287-291.
- Isley WL, Underwood LE and Clemmons DR (1983). Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans. *J Clin Invest* 71(2): 175-182.
- James PS, Smith MW, Tivey DR and Wilson TJ (1987). Epidermal growth factor selectively increases maltase and sucrase activities in neonatal piglet intestine. *J Physiol* 393: 583-594.
- Jansson L, Karlson FA and Westermark B (1985). Mitogenic activity and epidermal growth factor content in human milk. *Acta Paediatr Scand* 74(2): 250-253.
- Jensen RG (1995). *Handbook of Milk Composition*. New-York, Academic Press.
- John SJ, Benkel BF and Bilodeau-Goeseels S (2004). Cloning and characterization of a bovine genomic fragment homologous to epidermal growth factor genes. *Can J Vet Res* 68(4): 293-301.
- Jones JI and Clemmons DR (1995). Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 16(1): 3-34.
- Juskevich JC and Guyer CG (1990). Bovine growth hormone: human food safety evaluation. *Science* 249(4971): 875-884.
- Kaaks R, Bellati C, Venturelli E, Rinaldi S, Secreto G, Biessy C, Pala V, Sieri S and Berrino F (2003). Effects of dietary intervention on IGF-I and IGF-binding proteins, and related alterations in sex steroid metabolism: the Diet and Androgens (DIANA) Randomised Trial. *Eur J Clin Nutr* 57(9): 1079-1088.
- Kaaks R and Lukanova A (2001). Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc* 60(1): 91-106.
- Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E, Markaki I, Koumantaki Y and Mantzoros CS (1999). Dietary fat and carbohydrates are independently associated with circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 concentrations in healthy adults. *J Clin Oncol* 17(10): 3291-3298.
- Kalliomaki M, Ouwehand A, Arvilommi H, Kero P and Isolauri E (1999). Transforming growth factor-beta in breast milk: a potential regulator of atopic disease at an early age. *J Allergy Clin Immunol* 104(6): 1251-1257.
- Kang SH, Kim JU, Imm JY, Oh S and Kim SH (2006). The effects of dairy processes and storage on insulin-like growth factor-I (IGF-I) content in milk and in model IGF-I-fortified dairy products. *J Dairy Sci* 89(2): 402-409.
- Karl JP, Alemany JA, Koenig C, Kraemer WJ, Frystyk J, Flyvbjerg A, Young AJ and Nindl BC (2009). Diet, body composition, and physical fitness influences on IGF-I bioactivity in women. *Growth Horm IGF Res* 19(6): 491-496.
- Kelly D, McFadyen M, King TP and Morgan PJ (1992). Characterization and autoradiographic localization of the epidermal growth factor receptor in the jejunum of neonatal and weaned pigs. *Reprod Fertil Dev* 4(2): 183-191.
- Kerver JM, Gardiner JC, Dorgan JF, Rosen CJ and Velie EM (2010). Dietary predictors of the insulin-like growth factor system in adolescent females: results from the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Am J Clin Nutr* 91(3): 643-650.
- Khalil DA, Lucas EA, Juma S, Smith BJ, Payton ME and Arjmandi BH (2002). Soy protein supplementation increases serum insulin-like growth factor-I in young and old men but does not affect markers of bone metabolism. *J Nutr* 132(9): 2605-2608.
- Kimura T, Murakawa Y, Ohno M, Ohtani S and Higaki K (1997). Gastrointestinal absorption of recombinant human insulin-like growth factor-I in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 283(2): 611-618.
- Klagsbrun M (1978). Human milk stimulates DNA synthesis and cellular proliferation in cultured fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 75(10): 5057-5061.
- Klagsbrun M and Neumann J (1979). The serum-free growth of Balb/c 3T3 cells in medium supplemented with bovine colostrum. *J Supramol Struct* 11(3): 349-359.
- Kobata R, Tsukahara H, Ohshima Y, Ohta N, Tokuriki S, Tamura S and Mayumi M (2008). High levels of growth factors in human breast milk. *Early Hum Dev* 84(1): 67-69.
- Koldovsky O and Thornburg W (1987). Hormones in milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 6(2): 172-196.
- Konturek JW, Bielanski W, Konturek SJ, Bogdal J and Oleksy J (1989). Distribution and release of epidermal growth factor in man. *Gut* 30(9): 1194-1200.

- Konturek SJ, Cieszkowski M, Jaworek J, Konturek J, Brzozowski T and Gregory H (1984). Effects of epidermal growth factor on gastrointestinal secretions. *Am J Physiol* 246(5 Pt 1): G580-586.
- Kuipers H, van Breda E, Verlaan G and Smeets R (2002). Effects of oral bovine colostrum supplementation on serum insulin-like growth factor-I levels. *Nutrition* 18(7-8): 566-567.
- Kumral A, Ozkan H, Duman N, Yesilirmak DC, Islekel H and Ozalp Y (2009). Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor. *Pediatr Res* 66(2): 218-221.
- Laburthe M, Rouyer-Fessard C and Gammeltoft S (1988). Receptors for insulin-like growth factors I and II in rat gastrointestinal epithelium. *Am J Physiol* 254(3 Pt 1): G457-462.
- Lacey JV, Jr., Potischman N, Madigan MP, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lurain JR, Fillmore CM, Sherman ME and Brinton LA (2004). Insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding proteins, and endometrial cancer in postmenopausal women: results from a U.S. case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(4): 607-612.
- Larnkjaer A, Hoppe C, Molgaard C and Michaelsen KF (2009). The effects of whole milk and infant formula on growth and IGF-I in late infancy. *Eur J Clin Nutr* 63(8): 956-963.
- Laron Z (2003). Interactions between the thyroid hormones and the hormones of the growth hormone axis. *Pediatr Endocrinol Rev* 1 Suppl 2: 244-249-discussion 250.
- Larsson SC, Wolk K, Brismar K and Wolk A (2005). Association of diet with serum insulin-like growth factor I in middle-aged and elderly men. *Am J Clin Nutr* 81(5): 1163-1167.
- Lavigne JA, Wimbrow HH, Clevidence BA, Albert PS, Reichman ME, Campbell WS, Barrett JC, Hursting SD, Judd JT and Taylor PR (2004). Effects of alcohol and menstrual cycle on insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(12): 2264-2267.
- Le Bouc Y (2005). Système IGF, carrefour de diverses pathologies. *Médecine Clinique endocrinologie et diabète* 21: 14-21.
- Le Bouc Y (2007). IGF(Insulin-like growth factors). *Traité d'endocrinologie*. P. Chanson and J. Young, Médecine Science Flammarion 3: 57-61.
- Lemmey AB, Martin AA, Read LC, Tomas FM, Owens PC and Ballard FJ (1991). IGF-I and the truncated analogue des-(1-3)IGF-I enhance growth in rats after gut resection. *Am J Physiol* 260(2 Pt 1): E213-219.
- Lien LF, Haqq AM, Arlotto M, Slentz CA, Muehlbauer MJ, McMahon RL, Rochon J, Gallup D, Bain JR, Ilkayeva O, Wenner BR, Stevens RD, Millington DS, Muoio DM, Butler MD, Newgard CB and Svetkey LP (2009). The STEDMAN project: biophysical, biochemical and metabolic effects of a behavioral weight loss intervention during weight loss, maintenance, and regain. *OMICS* 13(1): 21-35.
- Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Obata Y, Yagyu K, Inaba Y, Kurosawa M, Kawamura T, Motohashi Y and Ishibashi T (2006). Serum transforming growth factor-beta1 levels and pancreatic cancer risk: a nested case-control study (Japan). *Cancer Causes Control* 17(8): 1077-1082.
- Lin Y, Tamakoshi A, Kikuchi S, Yagyu K, Obata Y, Ishibashi T, Kawamura T, Inaba Y, Kurosawa M, Motohashi Y and Ohno Y (2004). Serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and the risk of pancreatic cancer death. *Int J Cancer* 110(4): 584-588.
- Lonn S, Inskip PD, Pollak MN, Weinstein SJ, Virtamo J and Albanes D (2007). Glioma risk in relation to serum levels of insulin-like growth factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16(4): 844-846.
- Lopez-Jaramillo P, Lopez de Garcia A, Prevot C, Felix C, Sosa C, Romero R, Grijalva Y and Rappaport R (1992). Effect of social class and nutrient intake on height and plasma insulin-like growth factor in Andean Equadorian children. *Eur J Clin Nutr* 46(2): 137-142.
- Lukanova A, Lundin E, Toniolo P, Micheli A, Akhmedkhanov A, Rinaldi S, Muti P, Lenner P, Biessy C, Krogh V, Zeleniuch-Jacquotte A, Berrino F, Hallmans G, Riboli E and Kaaks R (2002). Circulating levels of insulin-like growth factor-I and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 101(6): 549-554.
- Lukanova A, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, Micheli A, Arslan AA, Rinaldi S, Muti P, Lenner P, Koenig KL, Biessy C, Krogh V, Riboli E, Shore RE, Stattin P, Berrino F, Hallmans G, Toniolo P and Kaaks R (2004). Prediagnostic levels of C-peptide, IGF-I, IGFBP -1, -2 and -3 and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 108(2): 262-268.

- Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Chan JM, Gaziano JM, Willett W and Stampfer MJ (2001). Milk intake, circulating levels of insulin-like growth factor-I, and risk of colorectal cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 93(17): 1330-1336.
- Ma L and Xu RJ (1997). Oral insulinlike growth factor-I stimulates intestinal enzyme maturation in newborn rats. *Life Sci* 61(1): 51-58.
- Maccario M, Aimaretti G, Grottoli S, Gauna C, Tassone F, Corneli G, Rossetto R, Wu Z, Strasburger CJ and Ghigo E (2001). Effects of 36 hour fasting on GH/IGF-I axis and metabolic parameters in patients with simple obesity. Comparison with normal subjects and hypopituitary patients with severe GH deficiency. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25(8): 1233-1239.
- Major JM, Stolzenberg-Solomon RZ, Pollak MN, Snyder K, Virtamo J and Albanes D (2010). Insulin-like growth factors and liver cancer risk in male smokers. *Br J Cancer* 103(7): 1089-1092.
- Manios Y, Moschonis G, Trovas G and Lyritys GP (2007). Changes in biochemical indexes of bone metabolism and bone mineral density after a 12-mo dietary intervention program: the Postmenopausal Health Study. *Am J Clin Nutr* 86(3): 781-789.
- Marchbank T, Boulton R, Hansen H and Playford RJ (2002). Human transforming growth factor alpha (TGF-alpha) is digested to a smaller (1-43), less biologically active, form in acidic gastric juice. *Gut* 51(6): 787-792.
- Marchbank T, Goodlad RA, Lee CY and Playford RJ (1995). Luminal epidermal growth factor is trophic to the small intestine of parenterally fed rats. *Clin Sci (Lond)* 89(2): 117-120.
- Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, Gaudio A, Mazzaferro S, Frisina A, Frisina N, Lubrano C, Bonaiuto M, D'Anna R, Cannata ML, Corrado F, Adamo EB, Wilson S and Squadrito F (2007). Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146(12): 839-847.
- Maruyama K, Iso H, Ito Y, Watanabe Y, Inaba Y, Tajima K, Nakachi K and Tamakoshi A (2009). Associations of food and nutrient intakes with serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, TGF- β 1, total SOD activity and sFas levels among middle-aged Japanese: the Japan Collaborative Cohort study. *Asian Pac J Cancer Prev* 10 Suppl: 7-22.
- Maskarinec G, Takata Y, Murphy SP, Franke AA and Kaaks R (2005). Insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 in a 2-year soya intervention among premenopausal women. *Br J Nutr* 94(3): 362-367.
- Matsuoka Y and Idota T (1995). The concentration of epidermal growth factor in Japanese mother's milk. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 41(2): 241-251.
- McGrath MF, Bogosian G, Fabellar AC, Staub RL, Vicini JL and Widger LA (2008). Measurement of bovine somatotropin (bST) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in bovine milk using an electrochemiluminescent assay. *J Agric Food Chem* 56(16): 7044-7048.
- McGreevy KM, Hoel BD, Lipsitz SR and Hoel DG (2007). Impact of nutrients on insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3 and their ratio in African American and white males. *Public Health Nutr* 10(1): 97-105.
- McGuire MA, Bauman DE, Miller MA and Hartnell GF (1992). Response of somatomedins (IGF-I and IGF-II) in lactating cows to variations in dietary energy and protein and treatment with recombinant n-methylonyl bovine somatotropin. *J Nutr* 122(1): 128-136.
- McLaughlin JM, Olivo-Marston S, Vitolins MZ, Bittoni M, Reeves KW, Degraffinreid CR, Schwartz SJ, Clinton SK and Paskett ED (2011). Effects of tomato- and soy-rich diets on the IGF-I hormonal network: a crossover study of postmenopausal women at high risk for breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 4(5): 702-710.
- Meek CL, Wallace AM, Forrest LM and McMillan DC (2010). The relationship between the insulin-like growth factor-1 axis, weight loss, an inflammation-based score and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Clin Nutr* 29(2): 206-209.
- Melnik BC (2009). Milk--the promoter of chronic Western diseases. *Med Hypotheses* 72(6): 631-639.
- Merimee TJ, Zapf J and Froesch ER (1982). Insulin-like growth factors in the fed and fasted states. *J Clin Endocrinol Metab* 55(5): 999-1002.
- Mero A, Kahkonen J, Nykanen T, Parviainen T, Jokinen I, Takala T, Nikula T, Rasi S and Leppaluoto J (2002). IGF-I, IgA, and IgG responses to bovine colostrum supplementation during training. *J Appl Physiol* 93(2): 732-739.

- Mielke H, Lochmann G, Simon I, Bier H, Jahreis G, Hesse V and Gallowitsch F (1990). bSTH and IGF-I levels in blood and milk of black and white dairy cows before and after application of recombinantly derived bovine somatotropin. *Zentralbl Veterinarmed A* 37(7): 554-557.
- Miell JP, Taylor AM, Jones J, Buchanan CR, Rennie J, Sherwood R, Leicester R and Ross RJ (1992). Administration of human recombinant insulin-like growth factor-I to patients following major gastrointestinal surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 37(6): 542-551.
- Montoni A, Gauthier S, F., Richard C, Poubelle P, E., Chouinard Y and Pouliot Y (2009). Bovine colostrum as substrate for the preparation of growth factor-enriched protein extracts: Identifying the optimal collection period during lactation. *Dairy Sci. Technol.* 89(5): 511-518.
- Morabia A and Costanza MC (1998). International variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause. World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Am J Epidemiol* 148(12): 1195-1205.
- Moran JR, Courtney ME, Orth DN, Vaughan R, Coy S, Mount CD, Sherrell BJ and Greene HL (1983). Epidermal growth factor in human milk: daily production and diurnal variation during early lactation in mothers delivering at term and at premature gestation. *J Pediatr* 103(3): 402-405.
- Mori M, Mori H and Yamori Y (2007). CALCIUM TABLETS REDUCE OSTEOPOROSIS RISK FACTORS AND INCREASE INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 IN TEENAGE GIRLS. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 34: S93-S95.
- Morimoto LM, Newcomb PA, White E, Bigler J and Potter JD (2005). Variation in plasma insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3: personal and lifestyle factors (United States). *Cancer Causes Control* 16(8): 917-927.
- Morris JK, George LM, Wu T and Wald NJ (2006). Insulin-like growth factors and cancer: no role in screening. Evidence from the BUPA study and meta-analysis of prospective epidemiological studies. *Br J Cancer* 95(1): 112-117.
- Moulton KE (2008). Effects of Recombinant Bovine Somatotropin (ST) and Protein on Growth and Muscle Fiber Profiles in Early-Weaned Beef Steers.
- Mucci LA, Stark JR, Pollak MN, Li H, Kurth T, Stampfer MJ and Ma J (2010). Plasma levels of acid-labile subunit, free insulin-like growth factor-I, and prostate cancer risk: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19(2): 484-491.
- Mucci LA, Tamimi R, Lagiou P, Trichopoulou A, Benetou V, Spanos E and Trichopoulos D (2001). Are dietary influences on the risk of prostate cancer mediated through the insulin-like growth factor system? *BJU Int* 87(9): 814-820.
- Musey VC, Goldstein S, Farmer PK, Moore PB and Phillips LS (1993). Differential regulation of IGF-1 and IGF-binding protein-1 by dietary composition in humans. *Am J Med Sci* 305(3): 131-138.
- Nagata C, Shimizu H, Takami R, Hayashi M, Takeda N and Yasuda K (2003). Dietary soy and fats in relation to serum insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor-binding protein-3 levels in premenopausal Japanese women. *Nutr Cancer* 45(2): 185-189.
- Ngo TH, Barnard RJ, Tymchuk CN, Cohen P and Aronson WJ (2002). Effect of diet and exercise on serum insulin, IGF-I, and IGFBP-1 levels and growth of LNCaP cells in vitro (United States). *Cancer Causes Control* 13(10): 929-935.
- Norat T, Dossus L, Rinaldi S, Overvad K, Gronbaek H, Tjonneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Boeing H, Lahmann PH, Linseisen J, Nagel G, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Kalapothaki V, Sieri S, Palli D, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, van Gils CH, Agudo A, Amiano P, Ardanaz E, Martinez C, Quiros R, Tormo MJ, Bingham S, Key TJ, Allen NE, Ferrari P, Slimani N, Riboli E and Kaaks R (2007). Diet, serum insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in European women. *Eur J Clin Nutr* 61(1): 91-98.
- O'Loughlin E, Winter M, Shun A, Hardin JA and Gall DG (1994). Structural and functional adaptation following jejunal resection in rabbits: effect of epidermal growth factor. *Gastroenterology* 107(1): 87-93.
- O'Loughlin EV, Chung M, Hollenberg M, Hayden J, Zahavi I and Gall DG (1985). Effect of epidermal growth factor on ontogeny of the gastrointestinal tract. *Am J Physiol* 249(6 Pt 1): G674-678.

- Oda S, Satoh H, Sugawara T, Matsunaga N, Kuhara T, Katoh K, Shoji Y, Nihei A, Ohta M and Sasaki Y (1989). Insulin-like growth factor-I, GH, insulin and glucagon concentrations in bovine colostrum and in plasma of dairy cows and neonatal calves around parturition. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 94(4): 805-808.
- Oh JC, Wu W, Tortolero-Luna G, Broaddus R, Gershenson DM, Burke TW, Schmandt R and Lu KH (2004). Increased plasma levels of insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 are associated with endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(5): 748-752.
- Okada M, Ohmura E, Kamiya Y, Murakami H, Onoda N, Iwashita M, Wakai K, Tsushima T and Shizume K (1991). Transforming growth factor (TGF)-alpha in human milk. *Life Sci* 48(12): 1151-1156.
- Ollikainen P (2011). Activation of transforming growth factor-β2 in bovine milk during indirect heat treatments. *International dairy journal* 21(12): 921-925.
- Olsen PS, Kirkegaard P, Poulsen SS and Nexø E (1984). Adrenergic effects on exocrine secretion of rat submandibular epidermal growth factor. *Gut* 25(11): 1234-1240.
- Ontsouka CE, Bruckmaier RM and Blum JW (2003). Fractionized milk composition during removal of colostrum and mature milk. *J Dairy Sci* 86(6): 2005-2011.
- Ormsbee MJ, Clapper JA, Clapper JL and Vukovich MD (2007). The impact of varying dietary protein on serum IGF-I, IGFBP-1, and IGFBP-3 during 6 days of physical activity. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 17(2): 127-139.
- Oshima T, Akaike M, Yoshihara K, Shiozawa M, Yamamoto N, Sato T, Yamada R, Fujii S, Rino Y, Kunisaki C, Tanaka K, Masuda M and Imada T (2008). Clinicopathological significance of the gene expression of matrix metalloproteinase-7, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-2 and insulin-like growth factor-1 receptor in patients with colorectal cancer: insulin-like growth factor-1 receptor gene expression is a useful predictor of liver metastasis from colorectal cancer. *Oncol Rep* 20(2): 359-364.
- Oslislo A, Czuba Z, Slawska H, Kazmierczak W and Krol W (2007). Decreased human milk concentration of epidermal growth factor after preterm delivery of intrauterine growth-restricted newborns. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44(4): 464-467.
- Ozawa T, Miyata M, Nishimura M, Ando T, Ouyang Y, Ohba T, Shimokawa N, Ohnuma Y, Katoh R, Ogawa H and Nakao A (2009). Transforming Growth Factor-β Activity in Commercially Available Pasteurized Cow Milk Provides Protection against Inflammation in Mice. *The Journal of Nutrition* 139(1): 69-75.
- Ozgurtas T, Aydin I, Turan O, Koc E, Hirfanoglu IM, Acikel CH, Akyol M and Erbil MK (2010). Vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor levels in human milk of mothers with term and preterm neonates. *Cytokine* 50(2): 192-194.
- Pakkanen R (1998). Determination of transforming growth factor-beta 2 (TGF-beta 2) in bovine colostrum samples. *J Immunoassay* 19(1): 23-37.
- Paraf A and Peltre G (1991). *Immunoassays in food and agriculture*. Dordrecht, Kluwer Academic
- Pasanisi P, Venturelli E, Morelli D, Fontana L, Secreto G and Berrino F (2008). Serum insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor as biomarkers of breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(7): 1719-1722.
- Peeters PH, Lukanova A, Allen N, Berrino F, Key T, Dossus L, Rinaldi S, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita HB, Boeing H, Schulz M, Chang-Claude J, Linseisen J, Panico S, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Larranaga N, Ardanaz E, Pera G, Quiros JR, Martinez-Garcia C, Navarro C, Bingham SA, Khaw KT, Clavel F, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Tetsche MS, Lund E, Lundin E, Berglund G, Riboli E and Kaaks R (2007). Serum IGF-I, its major binding protein (IGFBP-3) and epithelial ovarian cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 14(1): 81-90.
- Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Pigozzi R and Boner AL (2009). Transforming growth factor-beta is elevated in unpasteurized cow's milk. *Pediatr Allergy Immunol* 20(1): 42-44.
- Pesonen K, Viinikka L, Koskimies A, Banks AR, Nicolson M and Perheentupa J (1987). Size heterogeneity of epidermal growth factor in human body fluids. *Life Sci* 40(26): 2489-2494.
- Petridou E, Koukoulomatis P, Alexe DM, Voulgaris Z, Spanos E and Trichopoulos D (2003). Endometrial cancer and the IGF system: a case-control study in Greece. *Oncology* 64(4): 341-345.

- Petschow BW, Carter DL and Hutton GD (1993). Influence of orally administered epidermal growth factor on normal and damaged intestinal mucosa in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 17(1): 49-58.
- Philipps AF, Kling PJ, Grille JG and Dvorak B (2002). Intestinal transport of insulin-like growth factor-I (igf-I) in the suckling rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 35(4): 539-544.
- Philipps AF, Rao R, Anderson GG, McCracken DM, Lake M and Koldovsky O (1995). Fate of insulin-like growth factors I and II administered orogastrically to suckling rats. *Pediatr Res* 37(5): 586-592.
- Piot M, Fauquant J, Madec MN and Maubois JL (2004). Preparation of serocolostrum by membrane microfiltration. *Lait* 84: 333-341.
- Playford RJ, Marchbank T, Calnan DP, Calam J, Royston P, Batten JJ and Hansen HF (1995). Epidermal growth factor is digested to smaller, less active forms in acidic gastric juice. *Gastroenterology* 108(1): 92-101.
- Playford RJ, Woodman AC, Vesey D, Deprez PH, Calam J, Watanapa P, Williamson RCN and Clark P (1993). Effect of luminal growth factor preservation on intestinal growth. *The Lancet* 341(8849): 843-848.
- PNNS (2001). Guide alimentaire pour tous – La santé vient en mangeant
- Podolsky DK (1994). Peptide growth factors in the gastrointestinal tract. *Physiology of the gastrointestinal tract*. J. LR. New York, Raven Press: 129-167.
- Popliker M, Shatz A, Avivi A, Ullrich A, Schlessinger J and Webb CG (1987). Onset of endogenous synthesis of epidermal growth factor in neonatal mice. *Dev Biol* 119(1): 38-44.
- Probst-Hensch NM, Wang H, Goh VH, Seow A, Lee HP and Yu MC (2003). Determinants of circulating insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations in a cohort of Singapore men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12(8): 739-746.
- Prosser CG, Fleet IR and Corps AN (1989). Increased secretion of insulin-like growth factor I into milk of cows treated with recombinantly derived bovine growth hormone. *J Dairy Res* 56(1): 17-26.
- Puccio F and Lehy T (1988). Oral administration of epidermal growth factor in suckling rats stimulates cell DNA synthesis in fundic and antral gastric mucosae as well as in intestinal mucosa and pancreas. *Regul Pept* 20(1): 53-64.
- Qin LQ, He K and Xu JY (2009). Milk consumption and circulating insulin-like growth factor-I level: a systematic literature review. *International journal of food science and nutrition*(1465-3478 (Electronic)): 330-340.
- Railo MJ, von Smitten K and Pekonen F (1994). The prognostic value of insulin-like growth factor-I in breast cancer patients. Results of a follow-up study on 126 patients. *Eur J Cancer* 30A(3): 307-311.
- Rao RK, Baker RD and Baker SS (1998). Bovine milk inhibits proteolytic degradation of epidermal growth factor in human gastric and duodenal lumen. *Peptides* 19(3): 495-504.
- Rao RK, Koldovsky O, Grimes J, Williams C and Davis TP (1991). Regional differences in gastrointestinal processing and absorption of epidermal growth factor in suckling rats. *Am J Physiol* 261(5 Pt 1): G790-798.
- Rao RK, Lam K, Philipps AF, Williams C, Lake M and Koldovsky O (1993). Presence of multiple forms of peptidase inhibitors in rat milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 17(4): 414-420.
- Rao RK, Thornburg W, Korc M, Matrisian LM, Magun BE and Koldovsky O (1986). Processing of epidermal growth factor by suckling and adult rat intestinal cells. *Am J Physiol* 250(6 Pt 1): G850-855.
- Rarick KR, Pikosky MA, Grediagin A, Smith TJ, Glickman EL, Alemany JA, Staab JS, Young AJ and Nindl BC (2007). Energy flux, more so than energy balance, protein intake, or fitness level, influences insulin-like growth factor-I system responses during 7 days of increased physical activity. *J Appl Physiol* 103(5): 1613-1621.
- Rasmuson T, Grankvist K, Jacobsen J, Olsson T and Ljungberg B (2004). Serum insulin-like growth factor-1 is an independent predictor of prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 43(8): 744-748.
- Rasmussen MH, Juul A, Kjems LL and Hilsted J (2006). Effects of short-term caloric restriction on circulating free IGF-I, acid-labile subunit, IGF-binding proteins (IGFBPs)-1-4, and IGFBPs-1-3 protease activity in obese subjects. *Eur J Endocrinol* 155(4): 575-581.

- Read LC, Francis GL, Wallace JC and Ballard FJ (1985). Growth factor concentrations and growth-promoting activity in human milk following premature birth. *J Dev Physiol* 7(2): 135-145.
- Read LC, Upton FM, Francis GL, Wallace JC, Dahlenberg GW and Ballard FJ (1984). Changes in the growth-promoting activity of human milk during lactation. *Pediatr Res* 18(2): 133-139.
- Redman LM, Veldhuis JD, Rood J, Smith SR, Williamson D and Ravussin E (2010). The effect of caloric restriction interventions on growth hormone secretion in nonobese men and women. *Aging Cell* 9(1): 32-39.
- Remer T, Pietrzik K and Manz F (1998). Short-term impact of a lactovegetarian diet on adrenocortical activity and adrenal androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 83(6): 2132-2137.
- Renehan AG, Egger M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM and Zwahlen M (2005). IGF-I, IGF binding protein-3 and breast cancer risk: comparison of 3 meta-analyses. *Int J Cancer* 115(6): 1006-1007; author reply 1008.
- Renehan AG, Frystyk J and Flyvbjerg A (2006). Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 17(8): 328-336.
- Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM and Egger M (2004). Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 363(9418): 1346-1353.
- Ribbons KA, Howarth GS, Davey KB, George-Nascimento C and Read LC (1994). Subcutaneous but not intraluminal epidermal growth factor stimulates colonic growth in normal adult rats. *Growth Factors* 10(3): 153-162.
- Rich-Edwards JW, Ganmaa D, Pollak MN, Nakamoto EK, Kleinman K, Tserendolgor U, Willett WC and Frazier AL (2007). Milk consumption and the prepubertal somatotrophic axis. *Nutr J* 6: 28.
- Riedel M, Hoelt B, Blum WF, von zur Muhlen A and Brabant G (1995). Pulsatile growth hormone secretion in normal-weight and obese men: differential metabolic regulation during energy restriction. *Metabolism* 44(5): 605-610.
- Rinaldi S, Cleveland R, Norat T, Biessy C, Rohrmann S, Linseisen J, Boeing H, Pischon T, Panico S, Agnoli C, Palli D, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita BH, Vrieling A, Allen NE, Roddam A, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Borgquist S, Dumeaux V, Torhild Gram I, Lund E, Trichopoulou A, Makrygiannis G, Benetou V, Molina E, Donate Suarez I, Barricarte Gurrea A, Gonzalez CA, Tormo MJ, Altzibar JM, Olsen A, Tjonneland A, Gronbaek H, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Slimani N, Boffetta P, Jenab M, Riboli E and Kaaks R (2010). Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 126(7): 1702-1715.
- Rinaldi S, Peeters PH, Berrino F, Dossus L, Biessy C, Olsen A, Tjonneland A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Tehard B, Nagel G, Linseisen J, Boeing H, Lahmann PH, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Koliva M, Palli D, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, van Gils CH, van Noord P, Grobbee DE, Bueno-de-Mesquita HB, Gonzalez CA, Agudo A, Chirlaque MD, Barricarte A, Larranaga N, Quiros JR, Bingham S, Khaw KT, Key T, Allen NE, Lukanova A, Slimani N, Saracci R, Riboli E and Kaaks R (2006). IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 13(2): 593-605.
- Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, Ferrucci L, Carter HB, Metter EJ, Chen C, Weiss NS, Fitzpatrick A, Hsing AW, Lacey JV, Jr., Helzlsouer K, Rinaldi S, Riboli E, Kaaks R, Janssen JA, Wildhagen MF, Schroder FH, Platz EA, Pollak M, Giovannucci E, Schaefer C, Quesenberry CP, Jr., Vogelmann JH, Severi G, English DR, Giles GG, Stattin P, Hallmans G, Johansson M, Chan JM, Gann P, Oliver SE, Holly JM, Donovan J, Meyer F, Bairati I and Galan P (2008). Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med* 149(7): 461-471, W483-468.
- Rogers I, Emmett P, Gunnell D, Dunger D and Holly J (2006). Milk as a food for growth? The insulin-like growth factors link. *Public Health Nutr* 9(3): 359-368.
- Rogers IS, Gunnell D, Emmett PM, Glynn LR, Dunger DB and Holly JM (2005). Cross-sectional associations of diet and insulin-like growth factor levels in 7- to 8-year-old children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(1): 204-212.
- Rogers ML, Goddard C, Regester GO, Ballard FJ and Belford DA (1996). Transforming growth factor beta in bovine milk: concentration, stability and molecular mass forms. *J Endocrinol* 151(1): 77-86.

- Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G and Koukoulis G (2008). Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 14(22): 3484-3489.
- Rowlands MA, Gunnell D, Harris R, Vatten LJ, Holly JM and Martin RM (2009). Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 124(10): 2416-2429.
- Saito S, Yoshida M, Ichijo M, Ishizaka S and Tsujii T (1993). Transforming growth factor-beta (TGF-beta) in human milk. *Clin Exp Immunol* 94(1): 220-224.
- Scammell AW (2001). Production and uses of colostrum. *The Australian journal of dairy technology* 56: 74-82.
- Scartozzi M, Mandolesi A, Giampieri R, Pierantoni C, Loupakis F, Zaniboni A, Galizia E, Giustini L, Silva RR, Bissoni R, Berardi R, Biagetti S, Menzo S, Falcone A, Bearzi I and Cascinu S (2010). Insulin-like growth factor 1 expression correlates with clinical outcome in K-RAS wild type colorectal cancer patients treated with cetuximab and irinotecan. *Int J Cancer* 127(8): 1941-1947.
- Schams D (1994). Growth factors in milk. *Endocr Regul* 28(1): 3-8.
- Schernhammer ES, Holly JM, Hunter DJ, Pollak MN and Hankinson SE (2006). Insulin-like growth factor-I, its binding proteins (IGFBP-1 and IGFBP-3), and growth hormone and breast cancer risk in The Nurses Health Study II. *Endocr Relat Cancer* 13(2): 583-592.
- Scheving LA, Shiurba RA, Nguyen TD and Gray GM (1989). Epidermal growth factor receptor of the intestinal enterocyte. Localization to laterobasal but not brush border membrane. *J Biol Chem* 264(3): 1735-1741.
- Schutz MM, Hansen LB, Steuernagel GR and Kuck AL (1990). Variation of Milk, Fat, Protein, and Somatic Cells for Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science* 73(2): 484-493.
- Sejrsen K, Pedersen LO, Vestergaard M and Purup S (2001). Biological activity of bovine milk: Contribution of IGF-I and IGF binding proteins. *70(1): 79-85.*
- Shah NG, Bhatavdekar JM, Doctor SS, Suthar TP, Balar DB and Dave RS (1994). Circulating epidermal growth factor (EGF) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Neoplasma* 41(5): 241-243.
- Shen WH and Xu RJ (2000). Stability of insulin-like growth factor I in the gastrointestinal lumen in neonatal pigs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30(3): 299-304.
- Shi R, Berkel HJ and Yu H (2001). Insulin-like growth factor-I and prostate cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 85(7): 991-996.
- Shi R, Yu H, McLarty J and Glass J (2004). IGF-I and breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 111(3): 418-423.
- Sigalet DL, Martin GR, Butzner JD, Buret A and Meddings JB (2005). A pilot study of the use of epidermal growth factor in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 40(5): 763-768.
- Sinicrope FA, Foster NR, Sargent DJ, O'Connell MJ and Rankin C (2010). Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Cancer Res* 16(6): 1884-1893.
- Skaar TC, Vega JR, Pyke SN and Baumrucker CR (1991). Changes in insulin-like growth factor-binding proteins in bovine mammary secretions associated with pregnancy and parturition. *J Endocrinol* 131(1): 127-133.
- Smith WJ, Underwood LE and Clemmons DR (1995). Effects of caloric or protein restriction on insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 80(2): 443-449.
- Sohda M, Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, Fukuchi M, Manda R, Fukai Y, Masuda N and Kuwano H (2004). The role of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human esophageal cancer. *Anticancer Res* 24(5A): 3029-3034.
- Srivastava MD, Srivastava A, Brouhard B, Saneto R, Groh-Wargo S and Kubit J (1996). Cytokines in human milk. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 93(3): 263-287.
- Standal T, Borset M, Lenhoff S, Wisloff F, Stordal B, Sundan A, Waage A and Seidel C (2002). Serum insulinlike growth factor is not elevated in patients with multiple myeloma but is still a prognostic factor. *Blood* 100(12): 3925-3929.

- Starkey RH and Orth DN (1977). Radioimmunoassay of human epidermal growth factor (urogastrone). *J Clin Endocrinol Metab* 45(6): 1144-1153.
- Steeb CB, Trahair JF, Tomas FM and Read LC (1994). Prolonged administration of IGF peptides enhances growth of gastrointestinal tissues in normal rats. *Am J Physiol* 266(6 Pt 1): G1090-1098.
- Stolzenberg-Solomon R, El-ghormli L, Schatzkin A, Rosen C, Clevidence B, Campbell W, Snyder K, Judd J and Taylor P (2004a). Effects of a low fat, high fiber-carbohydrate diet on components of the IGF axis measured in plasma: a controlled feeding study in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(6): 1086-1087.
- Stolzenberg-Solomon RZ, Limburg P, Pollak M, Taylor PR, Virtamo J and Albanes D (2004b). Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-binding protein-3, and pancreatic cancer in male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(3): 438-444.
- Sturgeon SR, Volpe SL, Puleo E, Bertone-Johnson ER, Heersink J, Sabelawski S, Wahala K, Bigelow C and Kurzer MS (2011). Dietary intervention of flaxseed: effect on serum levels of IGF-1, IGF-BP3, and C-peptide. *Nutr Cancer* 63(3): 376-380.
- Sugumar A, Liu YC, Xia Q, Koh YS and Matsuo K (2004). Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein 3 and the risk of premenopausal breast cancer: a meta-analysis of literature. *Int J Cancer* 111(2): 293-297.
- Sukumar D, Ambia-Sobhan H, Zurfluh R, Schluskel Y, Stahl TJ, Gordon CL and Shapses SA (2011). Areal and volumetric bone mineral density and geometry at two levels of protein intake during caloric restriction: a randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res* 26(6): 1339-1348.
- Sullivan PB, Lewindon PJ, Cheng C, Lenehan PF, Kuo BS, Haskins JR, Goodlad RA, Wright NA and de la Iglesia FA (2007). Intestinal mucosa remodeling by recombinant human epidermal growth factor(1-48) in neonates with severe necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 42(3): 462-469.
- Suzuki H, Li Y, Dong X, Hassan MM, Abbruzzese JL and Li D (2008). Effect of insulin-like growth factor gene polymorphisms alone or in interaction with diabetes on the risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(12): 3467-3473.
- Takata Y, Maskarinec G, Rinaldi S, Kaaks R and Nagata C (2006). Serum insulin-like growth factor-I levels among women in Hawaii and Japan with different levels of tofu intake. *Nutr Cancer* 56(2): 136-142.
- Teas J, Irhimeh MR, Druker S, Hurley TG, Hebert JR, Savarese TM and Kurzer MS (2011). Serum IGF-1 concentrations change with soy and seaweed supplements in healthy postmenopausal American women. *Nutr Cancer* 63(5): 743-748.
- The endogenous hormones and breast cancer collaborative group (2010). Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *The Lancet Oncology* 11(6): 530-542.
- Thissen JP (2007). Facteurs de croissance. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. N. Cano, D. Barnaud, S. S. et al. Paris, Springer: 203-214.
- Thissen JP, Beaufoye V, Ketelslegers JM and Underwood LE (2005). Regulation of insulin-like growth factor-1 by nutrition. *IGF and nutrition in health and disease*. M. S. Houston, J. M. P. Holly and E. L. Feldman. Totowa, New Jersey, Humana Press: 358.
- Thissen JP, Ketelslegers JM and Underwood LE (1994). Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 15(1): 80-101.
- Thomas DT, Wideman L and Lovelady CA (2011). Effects of a dairy supplement and resistance training on lean mass and insulin-like growth factor in women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 21(3): 181-188.
- Thompson JF (1988). Specific receptors for epidermal growth factor in rat intestinal microvillus membranes. *Am J Physiol* 254(3 Pt 1): G429-435.
- Thompson JF, van den Berg M and Stokkers PC (1994). Developmental regulation of epidermal growth factor receptor kinase in rat intestine. *Gastroenterology* 107(5): 1278-1287.
- Tian M and Schieman WP (2009). The TGF-beta paradox in human cancer: an update. *Future Oncol* 5(2): 259-271.
- Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, Carta A, Gangemi P, Bondanelli M, Vigneri R, degli Uberti EC and Pezzino V (2005). High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63(2): 161-167.

- Toretzky JA, Steinberg SM, Thakar M, Counts D, Pironis B, Parente C, Eskenazi A, Helman L and Wexler LH (2001). Insulin-like growth factor type 1 (IGF-1) and IGF binding protein-3 in patients with Ewing sarcoma family of tumors. *Cancer* 92(11): 2941-2947.
- Tworoger SS, Lee IM, Buring JE, Pollak MN and Hankinson SE (2007). Insulin-like growth factors and ovarian cancer risk: a nested case-control study in three cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16(8): 1691-1695.
- Untalan PB, Keeney SE, Palkowetz KH, Rivera A and Goldman AS (2009). Heat susceptibility of interleukin-10 and other cytokines in donor human milk. *Breastfeed Med* 4(3): 137-144.
- Vega JR, Gibson CA, Skaar TC, Hadsell DL and Baumrucker CR (1991). Insulin-like growth factor (IGF)-I and -II and IGF binding proteins in serum and mammary secretions during the dry period and early lactation in dairy cows. *J Anim Sci* 69(6): 2538-2547.
- Vicini J, Etherton T, Kris-Etherton P, Ballam J, Denham S, Staub R, Goldstein D, Cady R, McGrath M and Lucy M (2008). Survey of retail milk composition as affected by label claims regarding farm-management practices. *J Am Diet Assoc* 108(7): 1198-1203.
- Volek JS, Sharman MJ, Love DM, Avery NG, Gomez AL, Scheett TP and Kraemer WJ (2002). Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. *Metabolism* 51(7): 864-870.
- Volzke H, Friedrich N, Schipf S, Haring R, Ludemann J, Nauck M, Dorr M, Brabant G and Wallaschofski H (2007). Association between serum insulin-like growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 92(10): 4039-4045.
- Volzke H, Nauck M, Rettig R, Dorr M, Higham C, Brabant G and Wallaschofski H (2009). Association between hepatic steatosis and serum IGF1 and IGFBP-3 levels in a population-based sample. *Eur J Endocrinol* 161(5): 705-713.
- Vrieling A, Voskuil DW, Bueno de Mesquita HB, Kaaks R, van Noord PA, Keinan-Boker L, van Gils CH and Peeters PH (2004). Dietary determinants of circulating insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins 1, -2 and -3 in women in the Netherlands. *Cancer Causes Control* 15(8): 787-796.
- Wabitsch M, Blum WF, Muche R, Heinze E, Haug C, Mayer H and Teller W (1996). Insulin-like growth factors and their binding proteins before and after weight loss and their associations with hormonal and metabolic parameters in obese adolescent girls. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20(12): 1073-1080.
- Waksmanski B, Dudkiewicz J and Kowalski T (2001). Changes in insulin-like growth factor I, 17- β -estradiol, and progesterone in postmenopausal women with benign and malignant ovarian tumours. *Med Sci Monit* 7(5): 919-923.
- Wangen KE, Duncan AM, Merz-Demlow BE, Xu X, Marcus R, Phipps WR and Kurzer MS (2000). Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 85(9): 3043-3048.
- WCRF/AICR (2007). *Food, Nutrition Physical activity, and the Prevention of cancer : a Global Perspective*. Washington DC, AICR, 2007.
- Weiderpass E, Brismar K, Bellocco R, Vainio H and Kaaks R (2003). Serum levels of insulin-like growth factor-I, IGF-binding protein 1 and 3, and insulin and endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 89(9): 1697-1704.
- Willoughby DS, Stout JR and Wilborn CD (2007). Effects of resistance training and protein plus amino acid supplementation on muscle anabolism, mass, and strength. *Amino Acids* 32(4): 467-477.
- Wolpin BM, Michaud DS, Giovannucci EL, Schernhammer ES, Stampfer MJ, Manson JE, Cochrane BB, Rohan TE, Ma J, Pollak MN and Fuchs CS (2007a). Circulating insulin-like growth factor axis and the risk of pancreatic cancer in four prospective cohorts. *Br J Cancer* 97(1): 98-104.
- Wolpin BM, Michaud DS, Giovannucci EL, Schernhammer ES, Stampfer MJ, Manson JE, Cochrane BB, Rohan TE, Ma J, Pollak MN and Fuchs CS (2007b). Circulating insulin-like growth factor binding protein-1 and the risk of pancreatic cancer. *Cancer Res* 67(16): 7923-7928.
- Woodside JV, Campbell MJ, Denholm EE, Newton L, Honour JW, Morton MS, Young IS and Leatham AJ (2006). Short-term phytoestrogen supplementation alters insulin-like growth factor profile but not lipid or antioxidant status. *J Nutr Biochem* 17(3): 211-215.

- Wu YL, Ye J, Zhang S, Zhong J and Xi RP (2004). Clinical significance of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 10(18): 2740-2743.
- Xian CJ, Shoubridge CA and Read LC (1995). Degradation of IGF-I in the adult rat gastrointestinal tract is limited by a specific antiserum or the dietary protein casein. *J Endocrinol* 146(2): 215-225.
- Xiao X, Xiong A, Chen X, Mao X and Zhou X (2002). Epidermal growth factor concentrations in human milk, cow's milk and cow's milk-based infant formulas. *Chin Med J (Engl)* 115(3): 451-454.
- Xu RJ, Mellor DJ, Birtles MJ, Breier BH and Gluckman PD (1994). Effects of oral IGF-I or IGF-II on digestive organ growth in newborn piglets. *Biol Neonate* 66(5): 280-287.
- Xu RJ and Wang T (1996). Gastrointestinal absorption of insulinlike growth factor-I in neonatal pigs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 23(4): 430-437.
- Yagi H, Suzuki S, Noji T, Nagashima K and Kuroume T (1986). Epidermal growth factor in cow's milk and milk formulas. *Acta Paediatr Scand* 75(2): 233-235.
- Young GP, Taranto TM, Jonas HA, Cox AJ, Hogg A and Werther GA (1990). Insulin-like growth factors and the developing and mature rat small intestine: receptors and biological actions. *Digestion* 46 Suppl 2: 240-252.
- Yu H, Nicar MR, Shi R, Berkel HJ, Nam R, Trachtenberg J and Diamandis EP (2001). Levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding proteins 2 and 3 in serial postoperative serum samples and risk of prostate cancer recurrence. *Urology* 57(3): 471-475.
- Yu H, Spitz MR, Mistry J, Gu J, Hong WK and Wu X (1999). Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. *J Natl Cancer Inst* 91(2): 151-156.
- Yun ZY, Zhang HP, Cai XZ, Wang AP and Zhang LB (2007). Kinetic and thermodynamic studies on the thermal denaturation of bovine milk insulin-like growth factor-I in model systems. *Lait* 87(2): 139-148.
- Zhao X, McBride BW, Trouten-Radford LM, Golfman L and Burton JH (1994). Somatotropin and insulin-like growth factor-I concentrations in plasma and milk after daily or sustained-release exogenous somatotropin administrations. *Domest Anim Endocrinol* 11(2): 209-216.
- Zhou YJ, Gao J, Yang HM, Yuan XL, Chen TX and He ZJ (2010). The role of the lactadherin in promoting intestinal DCs development in vivo and vitro. *Clin Dev Immunol* 2010: 357541.
- Zhu K, Du X, Cowell CT, Greenfield H, Blades B, Dobbins TA, Zhang Q and Fraser DR (2005). Effects of school milk intervention on cortical bone accretion and indicators relevant to bone metabolism in Chinese girls aged 10-12 y in Beijing. *Am J Clin Nutr* 81(5): 1168-1175.
- Ziegler TR, Almahfouz A, Pedrini MT and Smith RJ (1995). A comparison of rat small intestinal insulin and insulin-like growth factor I receptors during fasting and refeeding. *Endocrinology* 136(11): 5148-5154.
- Zijlstra RT, Odle J, Hall WF, Petschow BW, Gelberg HB and Litov RE (1994). Effect of orally administered epidermal growth factor on intestinal recovery of neonatal pigs infected with rotavirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 19(4): 382-390.

8.2 Normes

NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

8.3 Législation et réglementation

Décret du 25 mars 1924 portant application de la loi du 1er août 1905 en ce qui concerne le lait et les produits de la laiterie



ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine**2009-SA-0261**

COURRIER ARRIVE

23 SEP. 2009

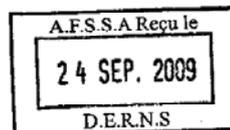
FÉDÉRATION NATIONALE DIRECTION GENERALE

09/2242

Monsieur Marc MORTUREUX
Directeur Général
AFSSA
27, avenue du Général Leclerc
94700 MAISONS ALFORT

Paris, le 18 septembre 2009

N/Réf. : HJ/ID 0680909



Monsieur le Directeur,

Je vous prie de bien vouloir prendre acte du dépôt de saisine de Familles de France, association familiale reconnue d'utilité publique et association de consommateurs.

Cette saisine porte sur les produits laitiers.

Vous trouverez ci-joint l'argumentaire et les demandes que nous formulons au nom des familles que nous représentons.

Dans l'attente de vos réponses, je vous prie de recevoir, Monsieur le Directeur, mes sincères salutations.

Henri IQYEUX
Président de Familles de France.

Familles de France - Fédération Nationale reconnue d'utilité publique
Agréée d'éducation populaire - Agréée organisation nationale de consommateurs

28, place St-Georges 75009 PARIS - Tél. : 01 44 53 45 90 - Fax : 01 45 96 07 88
E-mail : famillesdefrance@wanadoo.fr - Internet : www.familles-de-france.org
C.C.P. PARIS 388.62 X - N° SIRET 784411629 00012 - APE 8999B



2009 -SA- 0 2 6 1

Dépôt de Saisine auprès de l'AFSSA

Présence de facteurs de croissance cancérigènes dans les produits laitiers ?

Les produits laitiers (laits, fromages, beurre, yaourts, crèmes glacées ou brûlées) sous toutes leurs formes ont beaucoup d'avantages pour la santé des enfants en particulier, mais aussi de toutes les générations.

Ils apportent, les sucres, les protéines, le calcium, des vitamines dont personne ne nie la valeur nutritionnelle réelle.

Ils contiennent aussi des facteurs de croissance normalement présents dans le lait cru, destiné directement à l'animal issu de sa mère.

On sait aussi que le lait maternel contient les facteurs de croissance indispensables à la croissance du nouveau-né.

Depuis un certain temps, des inquiétudes sont apparues dans le grand public concernant la présence de facteurs de croissance cancérigènes pour l'homme dans les produits laitiers animaux, en particulier IGF, TGF et EGF. Il s'agit en réalité de familles de Facteurs de croissance.

La première page sur Google donne les références suivantes qui inquiètent les familles, dont nombreuses savent que les traitements les plus modernes contre le cancer utilisent des *anti-facteurs de croissance*.

Références : première page GOOGLE

1. Thierry Souccar : "Pas plus de deux laitages par jour"
Avec 3 laitages et plus par jour, on voit augmenter le risque de cancers de la ... un **facteur de croissance**, l'IGF-1, qui pourrait attiser certains cancers, ...
www.linternaute.com/.../thierry-souccar.shtml
2. La Nutrition.fr : Les laitages favorisent-ils le cancer ?
Aussi, les laitages apportent des hormones (estrogènes) et des **facteurs de croissance** (IGF-I) ce qui expliquerait que les cancers qui leur sont associés ...
www.lanutrition.fr/Les-laitages-favorisent-ils-le-cancer-a-1347.html
3. La Nutrition.fr : Un régime riche en laitages et viandes augmente ...
14 oct. 2008 ... d'un **facteur de croissance**, selon une nouvelle étude internationale. ... Ils augmentent avec la consommation de laitages et de viandes. ...
www.lanutrition.fr/Un-régime-riche-en-laitages-et-viandes-augmente-le-risque-de-cancer-a-2931.html
Plus de résultats de www.lanutrition.fr
4. Un régime riche en laitages et viandes augmente le risque de ...
d'insulin-like growth factor-1 (IGF-1), un **facteur de croissance** cellulaire... consommation de laitages et de viandes. Ils sont plus bas chez les...
icorne.over-blog.fr/article-24041098.html

5. sophie astuces » Archives du Blog » CANCER
Les **laitages** augmentent le niveau d'un **facteur de croissance** de l'organisme, l'IGF-1, qui peut servir de révélateur à des tumeur ...
eurekasophie.unblog.fr/2009/09/14/cancer/
6. Association JIN DING > Les erreurs en Occident
Les **laitages** sont des **facteurs** qui agissent sur la **croissance** des individus lorsque ceux-ci sont suffisamment jeunes et sains pour les supporter...
www.jinding.fr/spip/article.php3?id_article...
7. Guerir.fr : Produits laitiers : nos amis pour la vie ?
En effet, les **laitages** sont de puissants activateurs de **facteurs de croissance** cellulaires, comme l'IGF-11 », poursuit l'auteur. Delphine Tordjman...
www.guerir.fr/.../produits-laitiers-nos-amis-pour-la-vie

En conséquence, les familles sont légitimement inquiètes et demandent à connaître les dangers réels dus à la consommation des produits laitiers sous toutes leurs formes.

L'inquiétude grandissante des familles consommatrices fait qu'elles veulent donc connaître les taux des principaux facteurs de croissance des produits laitiers animaux (vache, chèvres, brebis, jument) actuellement proposés à la consommation.

Le 21 septembre 2009

Annexe 2 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts

Cette partie présente les liens déclarés par les experts dans le cadre de leur déclaration publique d'intérêt et précise d'une part comment ces liens ont été analysés par rapport au domaine sur lequel porte la saisine et d'autre part la manière dont ils ont été gérés, eu égard à un risque potentiel de conflit d'intérêts.

Les déclarations publiques d'intérêts sont mises à jour par les experts à chaque changement de situation.

Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DÉCLARATION PUBLIQUE D'INTÉRÊTS

IF	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, <i>etc.</i>
LD	Liens durables ou permanents
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent)
SR-A	Autres liens sans rémunération
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

POUR LE GROUPE DE TRAVAIL

BOUSTRON-RUAULT Analyse Anses :	Marie-Christine (présidente du GT) Aucun lien déclaré Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique traitée par le GT	19/01/2012
BRUYERE Analyse Anses :	Olivier Liens durables - International Osteoporosis Foundation - European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis - OsteoArthritis Research Society International - American College of Rheumatology - American Society for Bone and Mineral Research - Belgian Bone Club Interventions ponctuelles : activités de conseil Servier, Glaxosmithkline, Merck Sharp & Dohme, Thermaex, Rottapharm Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme Glaxo Smith Kline, IBSA, Meck Sharp & Dohme, Theramex, Norvartis, Rottapharm, Servir, Wyeth (20 % du budget de la structure) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique traitée par le GT	06/12/2011
CHARRIERE Analyse Anses :	Sybil Interventions ponctuelles – Rapport d'expertise Rapport d'expertise bibliographique sur « Fructose et maladies cardio-vasculaires » pour l'Institut Benjamin Delessert (janvier-mai 2011) - Salaire Autres liens sans rémunération Bourse de thèse NSFA 2010 sur Fruit d'or proactive pour Procter et Gamble (juin 2010) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique traitée par le GT	04/01/2012
CRENN	Pascal Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise Citrage SAS Interventions ponctuelles – Rapport d'expertise Nutricia (produit en cours de développement) Interventions ponctuelles – Activités de conseil - Nestlé Clinical Nutrition (évaluation d'un essai thérapeutique en cancérologie) - Prise en charge frais de déplacement + vacances - Nestlé Clinical Nutrition (formation pédagogique) - Vacation	29/11/2011

	<p>Interventions ponctuelles – Autres Expertise pour le Fond Alimentation Santé</p>	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique traitée par le GT	
LEONIL	<p>Joëlle</p> <p>Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme</p> <p>CNIEL (vectorisation dans la micelle de caséine)</p>	12/07/2011
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique traitée par le GT	
MAUBOIS	<p>Jean-Louis</p> <p>Aucun lien déclaré</p>	14/04/2010
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique traitée par le GT	
RAUL	<p>Francis</p> <p>Aucun lien déclaré</p>	21/02/2011
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique traitée par le GT	
SAUVANT	<p>Patrick</p> <p>Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais... Sojaxa - Rémunération perçue par l'institution</p> <p>Interventions ponctuelles – Rapport d'expertise - Forte Pharma : Biodisponibilité des Isoflavones de Soja (2005) -Rémunération perçue par l'institution - Comité national scientifique palmipède Foie gras</p> <p>Autres liens sans rémunération Arkopharma (2004-2007) : Salaire d'un étudiant en thèse</p>	19/12/2011
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique traitée par le GT	
SERVIN	<p>Alain</p> <p>Liens durables Développement de souches de lactobacilles et de bifidobactéries brevetées ne donnant pas lieu à des rémunérations : - Nestlé (1995-2002) - Aptalis Pharma (2004)</p> <p>Interventions ponctuelles – Rapports d'expertise Activités antibactériennes de lactobacilles et autres microorganismes - ProbioSwiss (2008-2011), Medinova (2000-2005), Nestlé (1999-2005) : aucune rémunération - Axcan Pharma (Aptalis Pharma) Lactéol®, antidiarrhéique : honoraires</p>	05/01/2012

<p>Analyse Anses :</p>	<p>Interventions ponctuelles - Activités de conseil - NIH : Expertise (2011) : aucune rémunération - Axcan Pharma (Aptalis Pharma) Lactéol®, antidiarrhéique : Conseiller scientifique (1999-2006) : honoraires</p> <p>Interventions ponctuelles – Conférences, colloques, actions de formation Axcan Pharma : Conférence sur Lactéol Fort® antidiarrhéique (2010) : Honoraires</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique traitée par le GT</p>	
<p>VASSON</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Marie-Paule</p> <p>Lien durable - Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône Alpes - Comité de protection des personnes - Société Francophone de Nutrition clinique et Métabolisme (SFNEP)</p> <p>Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais - Sexmoor (2002) : propriétés immunomodulatrices et inflammatoires d'un mélange AGPI-LC - Pierre Fabre (2004-2005) : effets anti-inflammatoires et immunostimulants d'extraits végétaux - Pierre Fabre : impact d'une supplémentation en arginine sur l'homéostasie azotée - Nestlé (2008-2010) : nutrition immunomodulatrice associé à la chimiothérapie - Biosphère (2008-2010) : effets anti-inflammatoires des polyphénols de la verveine - Nutrialys (2009-2010) : Efficacité de la diète déplétée en polyamines associée à la chimiothérapie - Biosphère (2011-2013) : Effets anti-inflammatoires des polyphénols végétaux</p> <p>Intervention ponctuelle : rapports d'expertise Groupe Nice St Paul de Vence (recommandations dans la prise en charge du cancer du sein)</p> <p>Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme - Nestlé (2 % du budget) : étude chez le patient cancéreux pour lequel Nestlé fournit les poches de nutrition entérale (2007-2010) - Biosphère (20 % du budget) et Pierre Fabre (5 % du budget) : Contrats donnant lieu à versement à l'unité EA4233 de l'Université de Clermont</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique traitée par le GT</p>	<p>04/01/2012</p>

POUR LE COMITÉ D'EXPERT SPÉCIALISÉ

Dans le cadre de la validation du rapport par le CES « Nutrition humaine » du 19 janvier 2012, tous les liens déclarés des membres du CES avec la filière laitière (production, transformation, interprofession, recherche, etc.) ont été analysés.

Afin de minimiser le risque de conflit d'intérêts tout en veillant au respect du principe fondamental de l'expertise collective, les principes suivants ont été retenus pour qu'un membre puisse être en situation de contribution :

- l'absence de liens directs donnant lieu à une rémunération personnelle (vacations, etc.) avec une industrie agroalimentaire ayant une activité dans le domaine du lait et des produits laitiers ;
- l'absence de liens directs avec une Fondation ou un Institut financé par une industrie agroalimentaire ayant une activité ou des intérêts dans le domaine du lait et des produits laitiers.

L'existence de liens indirects, c'est-à-dire un financement de programmes ou de protocoles de recherche pour la structure d'appartenance de l'expert, n'a pas été considérée comme rédhitoire pour la participation d'un expert à la validation du rapport, dès lors que ces financements ne représentent qu'une part accessoire du budget du laboratoire concerné.

L'application de ces critères a conduit à identifier 11 experts pouvant participer à la validation du rapport sur 23 membres au total. Deux de ces 11 experts retenus n'ont pas souhaité participer à la validation. Le quorum nécessaire à la validation par le CES ne pouvant être atteint, ce rapport et ses conclusions ont été validés par un comité de validation issu de ce CES.

Experts du CES « Nutrition humaine » retenus pour la validation du rapport

MARIOTTI	François (président du comité de validation) <i>Interventions ponctuelles – Activités de conseil</i> Pierre Fabre : Participation à un colloque interne (« Entretien du Carla », 2001) - Rémunération forfaitaire type vacation et prise en charge des frais de déplacement <i>Autres liens sans rémunération</i> - Onidol et Cetiom, Armor protéines (Groupe Bongrain), Arilait Recherches (partenaire au sein d'un programme ANR) : Contrats de recherche, co-responsabilité de la conduite des travaux - Danone Research : Co-direction d'un programme de doctorat (2009-2013) - Nestec : Contrat de Recherche, participation à un programme de travail, sans responsabilité directe - Versement annuel de taxe d'apprentissage au profit partiel de l'U.F.R. à laquelle l'expert est rattaché (ex : Juva, Danone Research, Groupe Bongrain, Sofiproteol, Fleurance Nature, Unilever, Protéines...)	22/12/2011
Analyse Anses :	En application des principes définis ci-dessus, M. Mariotti a participé à la validation du rapport du GT.	
BELEGAUD	Jacques Aucun lien déclaré	07/12/2011
Analyse Anses :	En application des principes définis ci-dessus, M. Belegaud a participé à la validation du rapport du GT.	

<p>BRUYERE</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Olivier</p> <p>Liens durables - International Osteoporosis Foundation - European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis - OsteoArthritis Research Society International - American College of Rheumatology - American Society for Bone and Mineral Research - Belgian Bone Club</p> <p>Interventions ponctuelles : activités de conseil Servier, Glaxosmithkline, Merck Sharp & Dohme, Thermaex, Rottapharm</p> <p>Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme Glaxo Smith Kline, IBSA, Meck Sharp & Dohme, Theramex, Norvartis, Rottapharm, Servir, Wyeth (20 % du budget de la structure)</p> <p>En application des principes définis ci-dessus, M.°Bruyère a participé à la validation du rapport du GT.</p>	<p>06/12/2011</p>
<p>CHARRIERE</p> <p>Analyses Anses :</p>	<p>Sybil</p> <p>Interventions ponctuelles – Rapport d'expertise Rapport d'expertise bibliographique sur « Fructose et maladies cardio-vasculaires » pour l'Institut Benjamin Delessert (janvier-mai 2011) - Salaire</p> <p>Autres liens sans rémunération Bourse de thèse NSFA 2010 sur Fruit d'or proactive pour Procter et Gamble (juin 2010)</p> <p>En application des principes définis ci-dessus, Mme Charrière a participé à la validation du rapport du GT.</p>	<p>04/01/2012</p>
<p>CRENN</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Pascal</p> <p>Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise Citrage SAS</p> <p>Interventions ponctuelles – Rapport d'expertise Nutricia (produit en cours de développement)</p> <p>Interventions ponctuelles – Activités de conseil - Nestlé Clinical Nutrition (évaluation d'un essai thérapeutique en cancérologie) - Prise en charge frais de déplacement + vacances - Nestlé Clinical Nutrition (formation pédagogique) - Vacation</p> <p>Interventions ponctuelles – Autres Expertise pour le Fond Alimentation Santé</p> <p>En application des principes définis ci-dessus, M. Crenn a participé à la validation du rapport du GT.</p>	<p>29/11/2011</p>

MOULIS	<p>Claude</p> <p>Interventions ponctuelles – Rapport d'expertise - Plantes et Médecines (Groupe Pierre Fabre) (jusqu'à 2006), Rémunération au profit d'une association) - Arkopharma (jusqu'à 2005) - Rémunération au profit d'une association), Boehringer, pas de rémunération</p> <p>Interventions ponctuelles – Activités de conseil - SFSTP (Société française des sciences et techniques pharmaceutiques) - sans rémunération</p> <p>Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme - Laboratoire Pierre Fabre (10 % au budget de l'UMR) - Laboratoire Boiron et Roche Nicolas (terminés) - Taxes d'apprentissage (Arkopharma, Pierre-Fabre, Fondation Klorane, Boiron, Weleda, Lehning, Upsa, Merck génériques, Bayer santé familiale, Boehringer, Berdoue) (10 % au budget de l'UMR)</p> <p>Analyses Anses : En application des principes définis ci-dessus, M. Moulis a participé à la validation du rapport du GT.</p>	05/01/2012
RIEU	<p>Daniel</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyses Anses : M. Rieu n'a pas souhaité participer à la validation du rapport du GT.</p>	13/11/2011
SAUVANT	<p>Patrick</p> <p>Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais... Sojaja - Rémunération perçue par l'institution</p> <p>Interventions ponctuelles – Rapport d'expertise - Forte Pharma : Biodisponibilité des Isoflavones de Soja (2005) - rémunération perçue par l'institution - Comité national scientifique palmipède Foie gras</p> <p>Autres liens sans rémunération Arkopharma (2004-2007) : Salaire d'un étudiant en thèse</p> <p>Analyses Anses : En application des principes définis ci-dessus, M. Sauvant a participé à la validation du rapport du GT.</p>	19/12/2011
SERVIN	<p>Alain</p> <p>Liens durables Développement de souches de lactobacilles et de bifidobactéries brevetées ne donnant pas lieu à des rémunérations : - Nestlé (1995-2002) - Aptalis Pharma (2004)</p> <p>Interventions ponctuelles – Rapports d'expertise Activités antibactériennes de lactobacilles et autres microorganismes - ProbioSwiss (2008-2011), Medinova (2000-2005), Nestlé (1999-2005) : aucune rémunération</p>	05/01/2012

<p>Analyses Anses :</p>	<p>- Axcan Pharma (Aptalis Pharma) Lactéol®, antidiarrhérique : honoraires</p> <p>Interventions ponctuelles - Activités de conseil</p> <p>- NIH : Expertise (2011) : aucune rémunération</p> <p>- Axcan Pharma (Aptalis Pharma) Lactéol®, antidiarrhérique : Conseiller scientifique (1999-2006) : honoraires</p> <p>Interventions ponctuelles – Conférences, colloques, actions de formation</p> <p>Axcan Pharma : Conférence sur Lactéol Fort® antidiarrhérique (2010) : honoraires</p> <p>En application des principes définis ci-dessus, M. Servin a participé à la validation du rapport du GT.</p>	
<p>TURCK</p> <p>Analyses Anses :</p>	<p>Dominique</p> <p>Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais,...</p> <p>Etudes sur des préparations pour nourrissons – Rémunération perçue par le Groupement d'Etude en Génétique, Gastro-entérologie et Hématologie Pédiatriques (GEGGHEP) – Association Loi 1901</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nestlé, - Danone <p>Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation</p> <p>Nestlé-Guigoz, Sodilac, Novalac</p> <p>Interventions ponctuelles : autres</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mead-Johnson : Prise en charge (inscription, frais de voyage et de séjour) du congrès annuel de l'European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2006-2009) <p>Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme</p> <ul style="list-style-type: none"> - Danone : Effet de nutriments sur l'inflammation et l'infection donnant lieu à versement à l'équipe de l'expert (10 % du budget) (2009-2012) <p>M. Turck n'a pas souhaité participer à la validation du rapport du GT.</p>	<p>18/05/2011</p>
<p>VASSON</p> <p>Analyses Anses :</p>	<p>Marie-Paule</p> <p>Lien durable</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône Alpes - Comité de protection des personnes - Société Francophone de Nutrition clinique et Métabolisme (SFNEP) <p>Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexmoor (2002) : propriétés immunomodulatrices et inflammatoires d'un mélange AGPI-LC - Pierre Fabre (2004-2005) : effets anti-inflammatoires et immunostimulants d'extraits végétaux - Pierre Fabre : impact d'une supplémentation en arginine 	<p>04/01/2012</p>

<p>Analyses Anses :</p>	<p>sur l'homéostasie azotée</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nestlé (2008-2010) : nutrition immunomodulatrice associé à la chimiothérapie - Biosphère (2008-2010) : effets anti-inflammatoires des polyphénols de la verveine - Nutrialys (2009-2010) : Efficacité de la diète déplétée en polyamines associée à la chimiothérapie - Biosphère (2011-2013) : Effets anti-inflammatoires des polyphénols végétaux <p>Intervention ponctuelle : rapports d'expertise Groupe Nice St Paul de Vence (recommandations dans la prise en charge du cancer du sein)</p> <p>Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nestlé (2 % du budget) : étude chez le patient cancéreux pour lequel Nestlé fournit les poches de nutrition entérale (2007-2010) - Biosphère (20 % du budget) et Pierre Fabre (5 % du budget) : Contrats donnant lieu à versement à l'unité EA4233 de l'Université de Clermont <p>En application des principes définis ci-dessus, Mme Vasson a participé à la validation du rapport du GT.</p>	
--------------------------------	---	--

Experts du CES « Nutrition humaine » non retenus pour la validation du rapport

<p>BARD</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Jean-Marie</p> <p>Liens durables Membre de l'Institut Danone</p> <p>Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise Biofortis : participation au capital social (2002-2009)</p> <p>Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, - Biofortis : vacations</p> <p>Interventions ponctuelles : rapports d'expertise - CNIEL : rémunération perçue par l'institution) Tate & Lyle, Biolandes, Insudiet, Val de Vire, Elvir rémunération : néant, via Biofortis</p> <p>Interventions ponctuelles : activités de conseil Biofortis, CIDIL (2004-2006), Institut Danone : vacations</p> <p>En application des principes définis ci-dessus, M. Bard n'a pas participé à la validation du rapport du GT.</p>	<p>18/11/2011</p>
<p>CHARDIGNY</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Jean-Michel</p> <p>Lien durable : - Membre de l'Institut Danone - Membre du CA Groupe Lipides et nutrition</p> <p>Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, - CNIEL (2008-2012), frais de déplacements - Centre interprofessionnel du gruyère de comté (2008), vacations - Global Dairy Platform (jusqu'à 2009), vacations - ADRIA, (jusqu'à 2010), vacations - FCI Conseil (jusqu'à 2009), vacations</p> <p>Interventions ponctuelles : activités de conseil RNI Conseil (en cours), vacations</p> <p>Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme Nombreuses entreprises (dont agro-alimentaires) qui versent au budget de l'INRA : Nestec, Danone, Unilever, CNIEL, Pierre Fabre, Lallemand, Nestec, Lactalis, Adenobio, Ajinomoto, Therapharm, Cosucra, Ferlux, Institut Benjamin Delessert, Servier, Danone, Elvir, Barry Caillebaut, Lesieur, Sanofi</p> <p>En application des principes définis ci-dessus, M. Chardigny n'a pas participé à la validation du rapport du GT.</p>	<p>04/01/2012</p>
<p>COXAM</p>	<p>Véronique</p> <p>Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, Contrats de recherche donnant lieu à un versement à l'institution : Nestlé, Danone, Elvir, Servier, Cosucra, MDS-Pharma, Rousselot, Lesieur, Greentech, Tate&Lyle</p>	<p>06/01/2012</p>

	<p>Interventions ponctuelles : activités de conseil Barilla, Danone, Kraft : rémunération</p> <p>Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme Nestec, Danone, Unilever, CNIEL, Pierre Fabre, Lallemand, Lactalis, Adenobio, Ajinomoto, Therapharm, Cosucra, Ferlux, Institut B. Delessert, Servier, Elvir, Barry Caillebaut, Lesieur, Sanofi</p>	
Analyses Anses :	En application des principes définis ci-dessus, Mme Coxam n'a pas participé à la validation du rapport du GT.	
DELARUE	<p>Jacques</p> <p>Lien durable : Membre de l'Institut Danone Président et membre du Conseil scientifique de la SFN</p> <p>Interventions ponctuelles : rapports d'expertise POLARIS : Direction d'une bourse CIFRE (2006-2009)</p>	05/07/2011
Analyse Anses :	En application des principes définis ci-dessus, M. Delarue n'a pas participé à la validation du rapport du GT.	
FEILLET	<p>François</p> <p>Lien durable Membre de l'Institut Danone</p> <p>Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, Travaux en lien avec les maladies métaboliques : - Nutricia, SHS, Schering-Plough, Genzyme : rémunération perçue par l'institution - Merck-Serono : Investigateur du registre KAMPER : salaire</p> <p>Interventions ponctuelles : activités de conseil - Travaux en lien avec les maladies métaboliques : Swedish Orphan, Shire, Merck Serono, Nutricia : salaire - Institut Danone : Expertise pour l'obtention d'une bourse : vacation</p> <p>Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation Merck Serono, Genzyme, Nutricia Régulièrement sponsorisé pour participation aux congrès par SHS, MILUPA, GENZYME et SHIRE</p> <p>Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme ORPHAN Europe (au bénéfice de l'association des chefs de service de Nancy)</p>	02/06/2011
Analyse Anses :	En application des principes définis ci-dessus, M. Feillet n'a pas participé à la validation du rapport du GT.	
GIRARDET	<p>Jean-Philippe</p> <p>Lien durable Membre de l'Institut Danone</p>	30/05/2011

	<p>Interventions ponctuelles : rapports d'expertise Nestlé, Sodilac – Essais cliniques sur des préparations infantiles – Rémunération au profit d'une association</p> <p>Interventions ponctuelles : activités de conseil Nestlé, Institut Danone - Honoraires</p> <p>Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation Guigoz</p> <p>Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme Nestlé-Guigoz, Blédina, Mead Johnson (soutien ponctuel à la journée scientifique de l'établissement : association 1901 ADPRN)</p> <p>Autres liens sans rémunération Mead Johnson : Invitation congrès de la société européenne de Gastroentérologie Hépatologie de Nutrition Pédiatriques (2009 et 2010)</p> <p>Analyse Anses : En application des principes définis ci-dessus, M. Girardet n'a pas participé à la validation du rapport du GT.</p>	
<p>LAPILLONNE</p>	<p>Alexandre</p> <p>Lien durable Président de l'association ARFEN Membre de l'Institut Danone Membre du CA de la SFN</p> <p>Interventions ponctuelles : activités de conseil Mead Johnson : Dossiers et travaux scientifiques (2006-2008) - Honoraires</p> <p>Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation Lactalis, Danone (Blédina), Nestlé, Mead Johnson : honoraires et prise en charge des frais de colloque</p> <p>Analyse Anses : En application des principes définis ci-dessus, M. Lapillonne n'a pas participé à la validation du rapport du GT.</p>	<p>30/05/2011</p>
<p>LEGRAND</p>	<p>Philippe</p> <p>Lien durable Membre du CA du Groupe Lipides et nutrition</p> <p>Interventions ponctuelles : activités de conseil Association 1901 BLEU BLANC CŒUR (invité au conseil scientifique)</p> <p>Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation Medec, Dietecom, EUFIC, Lesieur Onidol, Pierre Fabre, Candia, INC, Groupe Unic, Danone, GSK, CERIN, CNIEL, Mc Donalds, Mc Cain, Fédération des distributeurs, Auchan, Thérasciences, Oligosanté, Bleu Blanc Cœur, etc : honoraires de formation</p>	<p>06/01/2012</p>

	<p>Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme CNIEL, Groupes Lipides et Nutrition, Pierre Fabre, Valorex/Bleu Blanc Cœur, Lesieur Onidol : contrats sur acides gras donnant lieu à versement à AgroCampus Ouest (10 % du budget pour chaque contrat)</p>	
Analyse Anses :	En application des principes définis ci-dessus, M. Legrand n'a pas participé à la validation du rapport du GT.	
MARTIN	<p>Ambroise</p> <p>Lien durable CA Institut français pour la nutrition</p> <p>Interventions ponctuelles : activités de conseil Lesieur (rémunération), Horphag Research (rémunération), Nutrichoice (sans rémunération), Sociétés d'autoroute (programme Croq' malin, sans rémunération)</p> <p>Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation SHS (sans rémunération), SYNPA(sans rémunération), ANMF(sans rémunération), Neptune (rémunération), Nestlé (rémunération)</p> <p>Interventions ponctuelles : autres Institut Benjamin Delessert (Prix Nutrition, 2007)</p> <p>Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent) Enfant responsable communication agroalimentaire chez Promoseven Maroc</p>	04/01/2012
Analyse Anses :	En application des principes définis ci-dessus, M. Martin n'a pas participé à la validation du rapport du GT.	
QUIGNARD-BOULANGE	<p>Annie</p> <p>Lien durable Membre de l'Institut Danone Membre Conseil scientifique SFN</p> <p>Interventions ponctuelles : rapports d'expertise Institut Danone (2008-2010) – Expertise de demande de bourses de recherche – Vacations (1/2 journées) Expertise prix de recherche (sans rémunération)</p> <p>Interventions ponctuelles : activités de conseil Biophytis (2007-2011) – sans rémunération</p> <p>Autres liens sans rémunération - Enfant chef de produits chez JUVA santé - Responsable projet de thèse pour Biophytis (2008-2011)</p>	22/12/2011
Analyses Anses :	En application des principes définis ci-dessus, Mme Quignard-Boulangé n'a pas participé à la validation du rapport du GT.	
SCHNEIDER	<p>Stéphane</p> <p>Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise Danone, Citrage</p>	30/12/2011

	<p>Liens durables Président du Conseil scientifique de la SFNEP</p> <p>Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, Nestlé Clinical Nutrition, Nutricia, Nestlé Nutrition : sans rémunération ou perçue par l'institution</p> <p>Interventions ponctuelles : activités de conseil Covidien (vacations), Solidages (sans rémunération), Envol Nutrition (sans rémunération), Danone produits frais (vacation)</p> <p>Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation - Nestlé Clinical Nutrition, McDonald's, Nutricia, Aliscience, Fresenius-Kabi, Synadiet, Nestlé Health care Sciences : vacations - Danone : sans rémunération</p> <p>Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme Sociétés impliquées en nutrition artificielle au bénéfice de la Société Francophone Nutrition clinique et Métabolisme, SFNEP</p> <p>Analyses Anses : En application des principes définis ci-dessus, M. Schneider n'a pas participé à la validation du rapport du GT.</p>	
TOME	<p>Daniel</p> <p>Liens durables Membre Institut Danone Membre du conseil scientifique de la société française de nutrition (SFN)</p> <p>Interventions ponctuelles : activités de conseil Centre interprofessionnel des viandes (membre du CS), ILSI (participation à un workshop en 2009) – sans rémunération</p> <p>Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation NZO - International Dairy Fondation – sans rémunération</p> <p>Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme Lesaffre, SB Alliance, Ajinomoto (au bénéfice de l'association pour le développement de l'Agro), Rousselot (au bénéfice de AgroParisTech)</p> <p>Analyses Anses : En application des principes définis ci-dessus, M. Tomé n'a pas participé à la validation du rapport du GT.</p>	04/01/2012

Annexe 3 : Tableau illustrant les mots-clés retenus et les bases de données interrogées pour les recherches bibliographiques associées aux sous-thématiques identifiées

Thématiques	Mots-clés (série 1)	Mots-clés (série 2)	Mots clés (série 3)	Mots clés (série 4)	Base de données
Quelle est la nature et les teneurs des facteurs de croissance dans le lait et les produits laitiers et/ou dans le reste de l'alimentation?	dairy products [Mesh]		"growth factor*" or "trophic factor*" or IGF or TGF or EGF		Pubmed, CAB ou DSA, ou FSTA
Identification des différences de composition du lait selon l'origine animale.		cow milk, ewe milk; goat milk, mare milk, human milk, ovine milk, caprine milk	"growth factor*" or "trophic factor*" or IGF or TGF or EGF		Pubmed et CAB ou DSA, ou FSTA
Quel est l'impact des différentes transformations technologiques sur la teneur du lait et des produits laitiers en facteurs de croissance ?		heat treatment, cheese process, yoghurt making, cultured milk products, fermented milk, milk powder making, whey powder, ice cream, butter making	"growth factor*" or "trophic factor*" or IGF or TGF or EGF		FSTA et Pubmed CAB ou DSA
Quelles sont les modalités d'absorption et de digestion des facteurs de croissance? Identifier les différences par type de population (notamment nourrissons/adultes).		"Intestinal absorption" [Mesh], Digestion [Mesh]	"growth factor*" or "trophic factor*" or IGF or TGF or EGF		Pubmed
Quels sont les effets biologiques éventuels des facteurs de croissance par type de population (notamment nourrissons/adultes)			"growth factor*" or "trophic factor*" or IGF or TGF or EGF		Pubmed
Quels sont les liens entre les consommations alimentaires et les concentrations sanguines des facteurs de croissance ?	diet [mesh], dairy products [Mesh]	blood [Mesh] circulating plasma	"growth factor*" or "trophic factor*" or IGF or TGF or EGF		Pubmed
Quelles sont les relations entre les concentrations sanguines des facteurs de croissance et l'incidence et le pronostic des cancers ?	neoplasms [Mesh], carcinogenesis,	blood [Mesh] circulating plasma	"growth factor*" or "trophic factor*" or IGF or TGF or EGF	prognosis risk factor probability [Mesh]	Pubmed

Les mots clés figurant dans la même case ont été entrés en utilisant l'opérateur booléen OR ; les mots clés figurant dans des colonnes différentes sur une même ligne ont été croisés par l'opérateur booléen AND

Annexe 4 : Illustration d'une recherche bibliographique réalisée par le groupe de travail

Pour l'étude des liens entre les concentrations sanguines des facteurs de croissance et l'incidence et le pronostic des cancers, une recherche bibliographique dans la base de données « PubMed » a été réalisée. La recherche bibliographique a été effectuée selon deux modalités :

- une recherche par mots clés présents dans le titre et dans l'abstract ;
- une recherche par le thésaurus MeSH³⁷.

En effet, certains articles assez récents (publiés dans la dernière année notamment) ne sont pas encodés suivant la méthodologie MeSH. Nous avons ainsi effectué deux types de recherche bibliographique : une pour les articles publiés entre les années 2000 et 2010 (a) et une spécifique pour les articles publiés depuis moins d'un an (b).

Une combinaison dans Pubmed de 4 sous-thématiques suivantes a été effectuée :

1. La sous-thématique « cancer »
2. La sous-thématique « facteur de croissance »
3. La sous-thématique « incidence, pronostic et facteur de risque »
4. La sous-thématique « plasma, concentration circulante, concentration sanguine ».

RÉSULTATS (VOIR FIGURE1)

a. Méthodologie pour chacune des sous-thématiques pour les articles publiés entre 2000 et 2010

La sous-thématique « cancer »

- Une recherche dans la base de données MeSH nous apprend que le MeSH concernant la problématique cancer est « neoplasms ».

La sous-thématique « facteur de croissance »

- Un MeSH pertinent ne semble pas être disponible pour cette sous-thématique
- Les mots clés suivants ont été utilisés « growth factor, trophic factor, IGF, TGF, EGF ».

La sous-thématique « incidence, pronostic et facteur de risque »

- Le MeSH recouvrant l'ensemble de ces informations est « probability ».

La sous-thématique « plasma, concentration circulante, concentration sanguine »

- Le MeSH recouvrant l'ensemble de ces informations est « blood ».
- Un mot clé semble en plus être particulièrement pertinent : « serum ».
- Nous effectuons une recherche sur l'ensemble de ces résultats avec l'utilisation de l'opérateur booléen « OR ».

b. Méthodologie pour chacune des sous-thématiques pour la dernière année de publication

Certains articles récents (publiés dans la dernière année notamment) n'étant pas encodés suivant la méthodologie MeSH, une recherche spécifique a été réalisée pour la dernière année de publication.

La sous-thématique « cancer »

- Les mots clés semblant les plus pertinents et qui devraient se trouver dans les titres et dans les abstracts sont cancer, neoplasm, carcinogenesis, tumor. Pour éviter les problèmes de singulier et pluriel et pour englober les mots commençant par les même lettres, nous ajoutons « \$ ». Par exemple « cancer\$ ».
- Nous effectuons une recherche sur l'ensemble de ces résultats avec l'utilisation de l'opérateur booléen « OR ».

La sous-thématique « facteur de croissance »

- Les mots clés suivants sont utilisés « growth factor, trophic factor, IGF, TGF, EGF ».

³⁷ MeSH : Medical subject headings. Système permettant l'indexation des articles entrés dans Pubmed sous une thématique donnée associée à un mot clé

- Une combinaison avec l'opérateur booléen OR est effectuée.

La sous-thématique « incidence, pronostic et facteur de risque »

- Les mots clés suivants sont utilisés « incidence, pronostic, risk »
- Une combinaison avec l'opérateur booléen OR est effectuée.

La sous-thématique « plasma, concentration circulante, concentration sanguine »

- Une recherche par les mots clés suivants est effectuée « plasma, serum »
- Une combinaison avec l'opérateur booléen OR est effectuée.

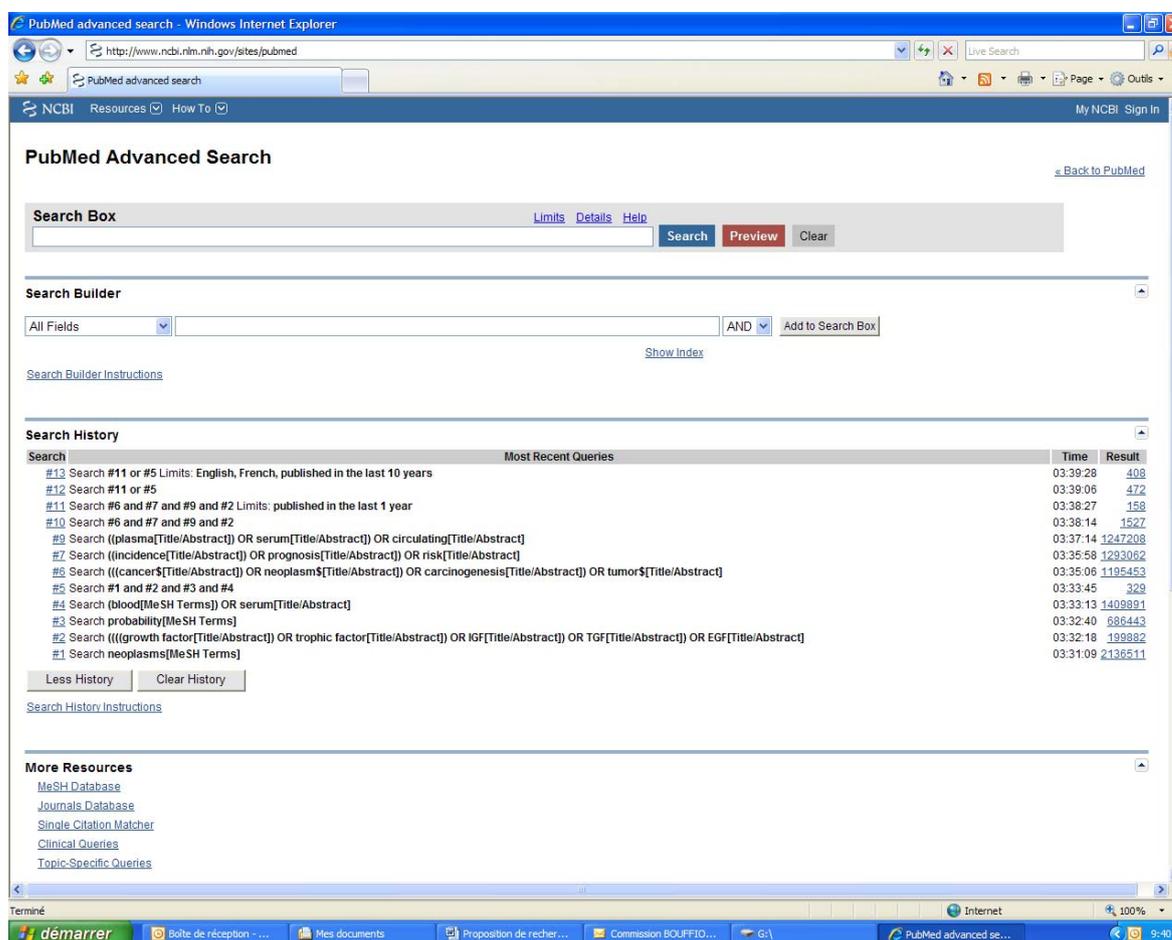
c. Combinaison des différentes sous-thématiques

Afin d'effectuer une combinaison de ces différentes sous-thématiques, nous utilisons l'opérateur booléen « AND ».

Pour effectuer une combinaison des recherches a et b, l'utilisation de l'opérateur booléen « OR » est effectuée.

Les résultats principaux obtenus sont présentés dans la figure ci-dessous.

Figure 1 : Résultats



Comme on peut le remarquer, si on se focalise sur les dix dernières années et sur les articles en français ou en anglais, un nombre de 408 publications est obtenu. Dès lors, cette méthodologie apparaît assez exhaustive tout en étant gérable.

Il reste maintenant à effectuer une sélection manuelle de ces articles afin de déterminer les plus importants pour notre thématique. Bien entendu, une analyse de la bibliographie citée dans les articles considérés comme les plus importants sera effectuée afin de compléter la sélection des articles.

Annexe 5 : Pourcentages d'homologies entre les séquences d'IGF-1 humain et d'autres espèces animales

	% de similitude
	Homme
vache	100,0
cochon	100,0
cheval	100,0
chèvre	99,5
mouton	99,5
lapin	99,5
poule	95,9
esturgeon	92,9
saumon	92,9
turbot	92,4

Annexe 6 : Données de ventes de lait en fonction du mode de traitement

- Ventes de détail sur le marché français du lait de consommation

	Année 2009		Année 2010	
	Volume en tonne	Répartition	Volume en tonne	Répartition
Lait frais (pasteurisé)	72547	3.4%	69758	3.2%
Lait longue conservation	2074768	96.6%	2086654	96.8%
Total	2147315		2156412	

Source : Cniel/SymphonyIRI 2010

Annexe 7 : Consommation de lait et de produits laitiers (g/j) en France (données INCA 2)

➤ Consommations en g/j

Adultes

	Hommes	Femmes	Ensemble
Lait	89,9	81,9	85,7
Ultra-frais laitiers	73,3	89,8	81,9
Fromage	41,0	26,6	33,4
Total « Produits laitiers » (99,1 % de consommateurs hebdomadaires)	204,2	198,3	201,0
Entremets, crèmes desserts, laits gélifiés	26,0	24,4	25,2

Enfants (3-17 ans)

	Garçons	Filles	Ensemble
Lait	192,4	161,1	177,2
Ultra-frais laitiers	81,9	69,8	76,0
Fromage	19,9	17,6	18,8
Total « Produits laitiers » (98,8% de consommateurs hebdomadaires)	294,2	248,5	272,0
Entremets, crèmes desserts, laits gélifiés	33,7	25,5	29,7

➤ Évolutions des quantités (g/j) consommées depuis INCA 1

Adultes

		Hommes	Femmes	Ensemble
Lait	% de consommateurs	-24,3 %	-24,1 %	-24,6 %
	Quantité	- 14,8 %	- 31,4 %	- 24,4 %
Ultra-frais laitier	% de consommateurs	+3,3 %	+3,1 %	+ 2,4 %
	Quantité	+14,3 %	+ 7,7 %	+ 9,2 %
Fromages	% de consommateurs	- 1,3 %	-1,3 %	-1,3 %
	Quantité	- 14,8 %	- 18,1 %	- 14,6 %
Groupe « Produits laitiers »	% de consommateurs	-0,7 %	-0,2%	-0,5 %
	Quantité	-6,1 %	-16,1 %	-11,8 %
Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés	% de consommateurs	+3,4 %	+ 11,2 %	+7,2 %
	Quantité	-0,6 %	+16,9 %	+ 8,3 %

Grisé : évolution statistiquement significative

Enfants

		<i>3-14 ans</i>	<i>14-17 ans</i>
Lait	% de consommateurs	- 9,7 %	- 1,6 %
	Quantité	- 14,7 %	- 1,7 %
Ultra-frais laitier	% de consommateurs	+ 6,1 %	-1,6 %
	Quantité	+ 2,8 %	- 16,3 %
Fromages	% de consommateurs	+ 0,1 %	+ 2,9 %
	Quantité	- 13,9 %	- 24,3 %
Groupe « Produits laitiers »	% de consommateurs	- 0,7 %	- 0,2 %
	Quantité	- 10,5 %	- 8,3 %
Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés	% de consommateurs	+ 7,2 %	- 18,7 %
	Quantité	- 4,4 %	-19,2 %

Grisé : évolution statistiquement significative

Annexe 8 : Concentrations en facteurs de croissance dans le lait humain - Adapté de Gauthier et al. (2006) et actualisé avec les données parues depuis 2006.

Facteurs de croissance	Concentration dans le lait humain ($\mu\text{g/L}$)	Méthode de dosage	Référence bibliographique
EGF	20-111 (> 3 j)	RIA	(Beardmore <i>et al.</i> , 1983)
	95,75 (1-5 j)	ELISA	(Oslislo <i>et al.</i> , 2007)
	~ 33,3-184,3 (1-7 j)	ELISA	(Kobata <i>et al.</i> , 2008)
	~60 (7 j)	RIA	(Corps <i>et al.</i> , 1987)
	<50 (7 j)	RIA	(Okada <i>et al.</i> , 1991)
	30-40 (8 j)	RRA	(Iacopetta <i>et al.</i> , 1992)
	~30 (2 sem)	RRA	(Read <i>et al.</i> , 1984)
	0,001 (3-4 sem)	ELISA	(Kumral <i>et al.</i> , 2009)
	~42 (3-6 sem)	RRA	(Read <i>et al.</i> , 1985)
	68 (7 sem)	RIA	(Moran <i>et al.</i> , 1983)
	5-12 (4-8 sem)	RIA	(Jansson <i>et al.</i> , 1985)
	~80 (~4-8 sem)	RRA	(Matsuoka <i>et al.</i> , 1995)
	~36 (6-8 sem)	RIA	(Corps <i>et al.</i> , 1988)
	~325-350 (8 \pm 3,5° mois) idem après past° 62,5°C/30 min	ELISA	(Untalan <i>et al.</i> , 2009)
	80	RIA	(Starkey <i>et al.</i> , 1977)
	50	RIA	(Carpenter 1980)
	65	RIA	(Pesonen <i>et al.</i> , 1987)
	140	RRA	(Connolly <i>et al.</i> , 1988)
	~75-105	RIA	(Dvorak <i>et al.</i> , 2003)
Plage de variation	0,001-350		
IGF-1	0,19 ^m (0,09-0,35) (3 j)	RIA	(Ozgurtas <i>et al.</i> , 2010)
	7,3 (6 j)	RIA	(Baxter <i>et al.</i> , 1984)
	0,12 ^m (0,06-0,26) (1 sem)	RIA	(Ozgurtas <i>et al.</i> , 2010)
	3-6 (4-8 j)	RIA	Eriksson <i>et al.</i> , 1993)
	2,3 \pm 0,1 (1-3 sem)	RIA	(Elmlinger <i>et al.</i> , 2007)
	0,31 ^m (0,16-0,49) (4 sem)	RIA	(Ozgurtas <i>et al.</i> , 2010)
	~19 (6 à 8 sem)	RIA	(Corps <i>et al.</i> , 1988)
	1,5 (3-16 mois)	RIA	(Donovan <i>et al.</i> , 1991)
Plage de variation	0,1-19		

IGF-2	35 (1 sem)	RIA	(Eriksson <i>et al.</i> , 1993)
	12,2 ± 0,5 (1-3 sem)	RIA	(Elmlinger <i>et al.</i> , 2007)
	2,7 (3-16 mois)	RIA	(Donovan <i>et al.</i> , 1991)
<i>Plage de variation</i>	2,7-35		
TGF-α	~ 0,24-0,28	RIA	(Dvorak <i>et al.</i> , 2003)
TGF-β	953 (1 mois)	BA	(Saito <i>et al.</i> , 1993)
TGF-β1	0,3 (> 4 sem)	ELISA	(Srivastava <i>et al.</i> , 1996)
	0,3 (4 sem)	ELISA	(Bottcher <i>et al.</i> , 2000)
	0,6 (5 sem)	ELISA	(Hawkes <i>et al.</i> , 2002)
	0,3-0,5 (2-12 sem)	ELISA	(Hawkes <i>et al.</i> , 1999)
	0,08 (3 mois)	ELISA	(Kalliomaki <i>et al.</i> , 1999)
	0,4 (8 ± 3,5 mois) Idem après past°62,5°C/30 min	ELISA	(Untalan <i>et al.</i> , 2009)
<i>Plage de variation</i>	0,08-0,6		
TGF-β2	0,8 (1 mois)	ELISA	(Bottcher <i>et al.</i> , 2000)
	5,3 (> 4 sem)	ELISA	(Srivastava <i>et al.</i> , 1996)
	1,0 (5 sem)	ELISA	(Hawkes <i>et al.</i> , 2002)
	1,9-3,1 (2-12 sem)	ELISA	(Hawkes <i>et al.</i> , 1999)
	1,6 (3 mois)	ELISA	(Kalliomaki <i>et al.</i> , 1999)
<i>Plage de variations</i>	0,8-5,3		

Abréviations : RRA : Radioreceptor assay; RIA : Radioimmuno assay; ELISA : enzyme-linked immunoabsorbent assay; TR-IMFA : time-resolved immune-fluorescent assay; BA : Bioassay; past : lait pasteurisé ; ng/mg : valeur exprimée en ng/mg de protéines ; ^m : médiane

Annexe 9 : Illustration des méthodes d'estimations des teneurs en facteurs de croissance de divers produits laitiers à partir de l'exemple du TGF- β

- **Lait** (moyenne de 4 déterminations) : $35 \mu\text{g.kg}^{-1}$
- **Laits fermentés et yaourts** : le lait transformé en yaourts est enrichi en matière sèche par addition de poudre de lait à hauteur de 10 %. La teneur en matière sèche du lait écrémé étant de 90 g.kg^{-1} , la teneur en TGF- β du lait enrichi, contenant 99 g.kg^{-1} de matière sèche, atteint $38,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$. Compte tenu de l'insensibilité du TGF- β au traitement thermique appliqué en technologie yaourt ($90^\circ\text{C} - 60 \text{ s}$), la teneur en TGF- β de ce produit reste de $38,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$.
- **Fromages à pâte fraîche** : pour obtenir 1 kg de ce type de fromage, il faut mettre en œuvre 3 kg de lait pasteurisé d'où vont s'égoutter 2 kg de lactosérum contenant selon nos déterminations $19 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de TGF- β . La teneur en TGF- β dans un fromage à pâte molle peut donc être estimée à : $3 \times 35 - (2 \times 19) = 67 \mu\text{g.kg}^{-1}$.
- **Fromages à pâte molle** : pour obtenir 1 kg de ce type de fromage, il faut mettre en œuvre 8,4 kg de lait pasteurisé d'où vont s'égoutter 7,4 kg de lactosérum contenant selon nos déterminations $10,2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de TGF- β . La teneur en TGF- β dans un fromage à pâte molle peut donc être estimée à $8,4 \times 35 - (7,4 \times 19) = 218 \mu\text{g.kg}^{-1}$.
- **Fromages à pâte pressée cuite** : pour obtenir 1 kg de ce type de fromage, il faut mettre en œuvre 12 kg de lait cru d'où vont s'égoutter 11 kg de lactosérum contenant selon nos déterminations $7,1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de TGF- β . La teneur en TGF- β dans un fromage à pâte pressée cuite peut donc être estimée à : $12 \times 35 - (11 \times 7,1) = 342 \mu\text{g.kg}^{-1}$.
- **Crème** : 1 kg de crème est composé de 300 g de matière grasse et de 700 g de lait écrémé. La teneur en TGF- β de la crème est donc de $0,7 \times 35 = 24,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$.
- **Poudres de protéines sériques** : dans le lactosérum moyen issu de la fabrication de fromages à partir de lait pasteurisé, il a été déterminé $7,0 \mu\text{g.kg}^{-1}$ pour 6 g de protéines ; la teneur en TGF- β dans les poudres de protéines sériques peut donc être estimée à $7 \times (\text{teneur en protéines de la poudre}) / 6$. Les valeurs indiquées dans la note ont été déterminées par dosage direct. Elles sont en bon accord avec ce calcul.

Annexe 10 : Tableaux décrivant les études relatives aux modalités de digestion et d'absorption des facteurs de croissance

Auteur	Facteur de croissance	Modèle	Quantité initiale	Vecteur/matrice	Mode d'administration	Méthode / Mesure	Résultats	Remarques
Rao <i>et al.</i> , 1998	EGF	in vitro (dans fluide intestinal et gastrique issu de jeunes de 15 à 17 ans)	- 50000 cpm dans tampon - activité radioactive : 0,7-0,8 mCi/nmole	Dans fluide + selon ajout de : 1) fraction soluble de lait bovin pasteurisé, écrémé et décaféiné 2) inhibiteur tripsin de graine de soja 3) inhibiteur de protéase du blanc d'œuf 4) inhibiteur protéase de Bowman-Birk 5) inhibiteur trypsique de haricot de Lima	in vitro	Mesure de dégradation : a) % de radioactivité TCA précipitable b) HPLC	Dégradation EGF dans fluide gastrique, selon méthode : a) reste 18 % radioactivité TCA soluble au bout d'une heure b) dégradation de 64 % EGF en 60 min Dégradation d'EGF est inhibée : - à 100 % avec 1) dans fluides gastrique et duodénaux. - avec 2), 3), 4), 5) dans fluide duodénaux mais pas gastrique.	in vitro Pas de mesure d'absorption
Rao <i>et al.</i> , 1993	EGF, TGF, IGF-1, IGF-2	in vitro (dans fluide jéjunal et gastrique issu de jeunes rats de 12 jours)	activité radioactive : 0,5-0,75 mCi/nmole	Fraction soluble de lait de rat	In vitro	Mesure de dégradation par % de radioactivité TCA précipitable	Quand incubée avec du lait de rate, la dégradation des FC est diminuée. Auteurs concluent à la présence dans lait de rate d'au moins 3 inhibiteurs de protéases.	Invitro Aucune information pour déterminer un pourcentage d'absorption
Rao <i>et al.</i> , 1991	EGF	in vivo et in vitro jeunes rats de 12 j ou 30 j	EGF radiomarké : 4, 10, 20,40 ou 80 ng/ rat Pour info : EGF	dans tampon phosphate	Etude 1 : dans jejunum, ileum et estomac isolé (in vitro) – dose de 4 à 10 ng/rat	Mesure de dégradation : 1) % de TCA soluble radioactivité 2) HPLC	Etude 1, à t=60 min : * rat de 12j: - estomac : + de 90% de radioactivité dans paroi et lumière - jejunum : 45% dans	In vitro

Auteur	Facteur de croissance	Modèle	Quantité initiale	Vecteur/matrice	Mode d'administration	Méthode / Mesure	Résultats	Remarques
			dans lait rat = 30-40 ng/ml, conso de 6 ml/j, soit jusqu'à 240 ng/j		Etude 2 : sonde orogastrique (in vivo) pour tester effet dose (dose jusqu'à 5 µg/rat)		<p>paroi et lumière - iléum : 40% dans paroi et lumière</p> <p>* rat de 30j: - estomac : + de 90% de radioactivité dans paroi et lumière - jéjunum : 21% dans paroi et lumière - iléum : 30% dans paroi et lumière</p> <p>EGF stable dans l'estomac, formes clivées détectées dans contenu iléal et jéjunal.</p> <p>Etude 2 : Absorption d'EGF augmente linéairement en fonction de la dose administrée</p>	

Auteur	Facteur de croissance	Modèle	Quantité initiale	Vecteur/matrice	Mode d'administration	Méthode / Mesure	Résultats	Remarques
Xu <i>et al.</i> , 1996	IGF-1	Porcs nouveau-nés < 1 (n=3) ou 3 jours (n=3)	rhIGF-1 0,3 µg d'IGF-1 marqué /mL de colostrum et 10 mL de colostrum / kg pc soit env 15 mL de colostrum soit 4,5 µg d'IGF-1 env soit 10 % de la qté quotidienne susceptible d'être apportée par du colostrum	colostrum porcin	Tube orogastrique	- Radioactivité totale - Radioactivité TCA précipitable = considéré comme IGF-1 entier par les auteurs Mesure de la radioactivité à 0,1; 1; 2; 3 h après dose orogastrique FIFTC D70 S : Mesure de perméabilité intestinale	- Pic de radioactivité totale dans le sang observé à t=3 h - Pic de radioactivité TCA à t = 2 h - Jusqu'à 20 % de la radioactivité administrée dans le sang des porcelets de < 1j, dont 28 % précipitable (soit jusqu'à environ 6 % de la radioactivité initiale) et jusqu'à 10 % chez les porcelets de 3j dont 25 % précipitable (soit jusqu'à 2,5 % de la radioactivité administrée)	Si l'on considère que radioactivité précipitable = IGF-1 entier, cela peut représenter jusqu'à 6% de 4,5 µg d'origine exogène chez le porcelet de < 1j, soit 0,3 µg, et 2,5 % de 4,5 µg chez le porcelet de 3 j, soit 0,1 µg. Pas de test de la bioactivité des formes ou fragments circulatns Dans les autres organes, données non rapportées dans ce tableau (moins détaillé dans l'article)
Philipps <i>et al.</i> , 2002	IGF-1	rat Sprague-Dawley 10 - 12 j	0,25-0,5 ng d'IGF-1 radiomarqué	dans solution tampon	injection intra-jéjunale	% radioactivité TCA soluble	- A t=20 min après injection dans le jéjunum : 10-15 % de la radioactivité est retrouvée dans la paroi intestinale dont 40 à 50 % est encore sous forme intacte - les auteurs concluent que le transport d'IGF-1 est non saturable	

Auteur	Facteur de croissance	Modèle	Quantité initiale	Vecteur/matrice	Mode d'administration	Méthode / Mesure	Résultats	Remarques
Kimura <i>et al.</i> , 1997	IGF-1 recombinant humain	Rats Sprague Dawley Mesures de la dégradation intrainestinale dans différents segments intestinaux Administration orogastrique Etude du mécanisme d'absorption Mesure de l'activité biologique : effet sur la glycémie	Orogastrique : 1 mg/kg pc soit entre 200 et 300 µg/rat	Administration orogastrique : - solution saline - ou solution saline avec aprotinine - ou solution saline avec caséines	Administration orogastrique : Sonde gastrique après 16 h de jeûne Etude dans segments intestinaux : Incubation dans une solution avec le contenu luminal avec IGF-1 à 8 µg/mL	Radioactivité TCA précipitable Immunoréactivité : RIA avec anticorps monoclonaux Mesure de la biodisponibilité (?) : Théorie des moments cinétique (?). Rapport des AUC entre administration orogastrique et administration intraveineuse ??	Dégradation in vitro marquée dans les contenus lumaux prélevés dans l'intestin grêle (jéjunum et iléum). IGF-1 stable dans les fluides prélevés dans estomac et côlon. Dégradation in vitro inhibée à 70 et 95 % par de l'aprotinine et de la caséine Biodisponibilité (??) d'IGF-1 seul : 9 %. Avec caséine : 67 %. Avec aprotinine : 47 % Radioactivité TCA précipitable retrouvée dans le plasma : en équivalent IGF-1 calculé par les auteurs : jusqu'à 100 ng/mL (t = 1h). On en retrouve davantage en présence de caséine et d'aprotinine : en éq IGF-1 : jusqu'à 600 ng/mL avec caséines. Immunoréactif : jusqu'à éq IGF-1 de 50 ng/mL env et 350 ng/mL avec caséine	Doses utilisées particulièrement élevées Si on considère un volume sanguin de l'ordre de 20 mL pour un rat, 100 ng/mL = 2 µg d'IGF-1 exogène soit quasiment 1/100 ^e de la dose administrée. Les auteurs ont considéré que radioactivité TCA = IGF-1 intact

Auteur	Facteur de croissance	Modèle	Quantité initiale	Vecteur/matrice	Mode d'administration	Méthode / Mesure	Résultats	Remarques
							<p>Effet hypoglycémiant observé, augmenté en présence de caséine et d'aprotinine</p> <p>Formes d'IGF-1 retrouvées dans la circulation de poids moléculaire élevé correspondant à celles retrouvées après IGF-1 administré en intraveineux</p>	
Playford <i>et al.</i> , 1993	EGF humain et TGF- α recombinant humain	in vitro	50 μ g d'EGF ou de TGF- α (pour mesure de bioactivité)			<p>Incubation EGF et TGF-α radiomarké, dans fluide prélevé dans le jéjunum avec, selon les cas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - caséine (1-20 mg/ml - inhibiteur trypsique de soja - lactalbumine - formules nutritives pour simuler les conditions postprandiales <p>Mesure de la bioactivité par incorporation de thymidine tritiée dans les hépatocytes de rat.</p>	<p>Pas de données sur l'absorption</p> <p>La dégradation d'EGF dans suc est inhibée en présence de caséines, de lactalbumine, d'inhibiteur trypsique de soja. Sa bioactivité est partiellement maintenue avec caséines. Hydrolyse de TGF-α non atténuée par caséines, inhibiteur trypsique de soja et lactalbumine et formules nutritives.</p>	EGF et TGF- α sont sécrétés dans la lumière intestinale

Auteur	Facteur de croissance	Modèle	Quantité initiale	Vecteur/matrice	Mode d'administration	Méthode / Mesure	Résultats	Remarques
Marchbank <i>et al.</i> , 2002	TGF- α	in vitro				<p>-Etude 1 : Stabilité de TGF avec pepsine et en milieu acide</p> <p>-Etude 2 : Formes de TGF chez patients témoins prenant supprimeur d'acidité (pH<3) ou patient pH > 4</p> <p>-Etude 3 : Neutralisation intragastrique de la dégradation de TGF</p> <p>-Etude 4 Effets des clivages terminaux d'EGF sur sa bioactivité</p>	<p>Etude 1 : Dans acide + pepsine : clivage de TGF vers la forme TGF-(1-43). Si HCL seulement : pas d'effet : TGF (1-50).</p> <p>Etude 2 et 3 : Dégradation de TGF-α diminuée qd neutralisation acidité ou qd supprimeur d'acidité</p> <p>Activité biologique de la forme clivée (testée par incorporation de thymidine dans des hépatocytes de rats) diminuée de moitié par rapport à forme native</p>	
Shen <i>et al.</i> , 2000	IGF-1 radiomarqué	Porc nouveau-né 3j ou 45j			Incubation d'IGF-1 dans différents fluides gastro-intestinale à 37°C pendant 20 min	<p>Dégradation d'IGF-1 mesurée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Radioactivité TCA précipitable - Chromatographie <p>Test de liaison aux récepteurs</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de dégradation dans le fluide gastrique (pour porc de 3 et 45j) - dégradation jusqu'à 37% (3j) et 67% (45j) dans l'intestin grêle - Inhibition dose-dépendante de la dégradation quand incubation d'IGF-1 dans la fraction soluble du colostrum (++) ou avec la fraction contenant les caséines (+). 	

Auteur	Facteur de croissance	Modèle	Quantité initiale	Vecteur/matrice	Mode d'administration	Méthode / Mesure	Résultats	Remarques
							- Inhibition avec des inhibiteurs trypsine-chymotripsine. Pas d'inhibition avec albumine	
Playford <i>et al.</i> , 1995	EGF	In vitro				<ul style="list-style-type: none"> - Etude 1 : Stabilité d'EGF avec pepsine et en milieu acide - Etude 2 : Formes d'EGF chez patients prenant supprimeur d'acidité ou témoins - Etude 3 : Neutralisation intragastrique de la dégradation d'EGF - Courbe en fonction du temps - Etude 4 et 5 : Effets des clivages terminaux d'EGF sur sa bioactivité 	<p>Pas de données sur l'absorption</p> <p>Conclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EGF₍₁₋₅₃₎ digéré en EGF₍₁₋₄₉₎ à pH<4 et avec pepsine. - Si pH > 4, on retrouve plus de EGF intact. <p>Acitivité d'EGF intact supérieure à forme clivée</p>	
Xian <i>et al.</i> , 1995	IGF-1	Rat adulte	<p>In vivo : 8,6 ng d'IGF-1 dans 0,5 mL de solution saline</p> <p>In vitro : 100 µL de liquide luminal + 150 µL solution saline + 170 pg IGF-1</p>	<p>In vitro : solution saline</p> <p>In vivo : en présence soit de : IGFBP, anticorps anti IGF, caséine, albumine bovine, etc.</p> <p>But : tester effet protecteur de ces substances sur IGF-1</p>	<p>Instillation dans des segments du tube digestif :</p> <ul style="list-style-type: none"> -estomac -duodénum -iléon -côlon 	<p>Mesure de la radioactivité totale puis correspondant à de l'IGF-1 intact.</p> <p>Mesures entre 2 et 20 minutes</p> <p>Mesure de l'IGF-1 par 3 méthodes différentes :</p> <ul style="list-style-type: none"> -précipitation TCA, -liaison anticorps -liaison par récepteur 	<p>Pas de données sur l'absorption dans la circulation sanguine.</p> <p>Dégradation rapide d'IGF-1 surtout dans duodénum et iléum.</p> <p>Diminution de la dégradation par anticorps, caséine (inhibition quasi totale), albumine et lactoferrine (à un moindre degré)</p>	<p>Mesure de l'IGF-1 par 3 méthodes différentes, qui conduisent à des estimations différentes : il semble que valeurs obtenues soient plus élevées avec la méthode TCA</p>

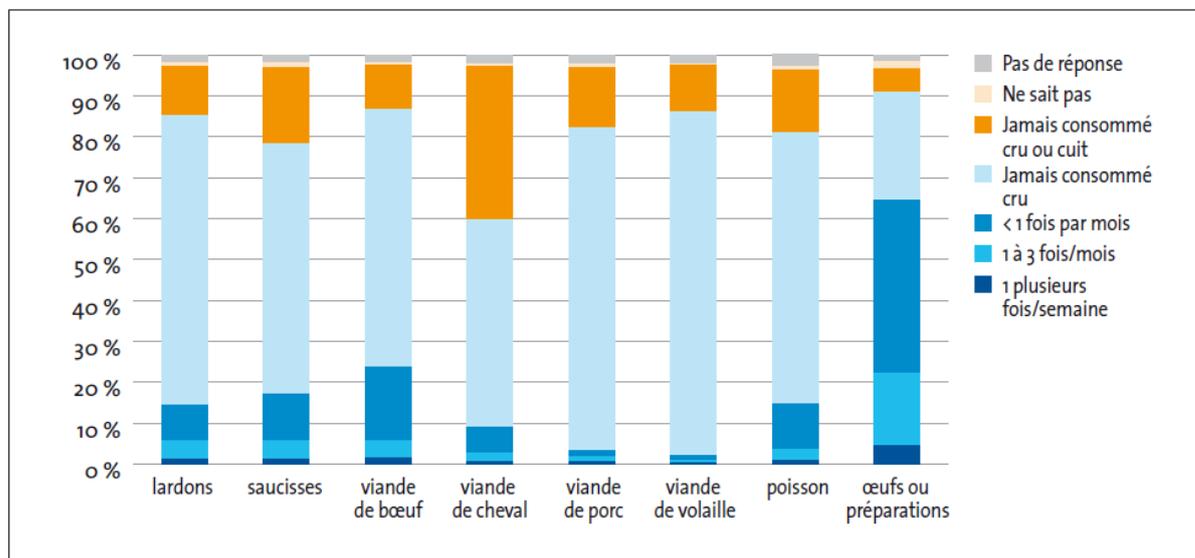
Auteur	Facteur de croissance	Modèle	Quantité initiale	Vecteur/matrice	Mode d'administration	Méthode / Mesure	Résultats	Remarques
Donovan <i>et al.</i> , 1997	IGF-1 recombinant humain	Porc nouveau né (<1 jour) (n=6)	21,7 ±1,8 µCi soit 100 ng d'IGF-1 (soit ce qui est contenu dans 1 mL de colostrum ou dans 5-10 mL de lait de truie d'après les auteurs)	24 mL de formule remplaçant le lait de truie	Gavage orogastrique	IGF-1 radiomarké Mesure de la radioactivité totale dans le sang à t = 4 h + mesure de la radioactivité précipitable + mesure de la radioactivité immunoréactive (anticorps)	A t = 4 h : 8 % de la radioactivité administrée dans le plasma 14 % dans la paroi intestinale, 3 % dans le contenu intestinal De la radioactivité retrouvée dans le plasma : - jusqu'à 20 % TCA précipitable j- usqu'à 5 % immunoprécipitée Diminution au cours du temps Extrapolation des auteurs : IGF-1 ingéré atteignant la circulation représenterait 0,025% du pool circulant à 4 h	Auteurs soulignent qu'il s'agit sans doute d'une valeur minimale car clairance et mesure à 4 h seulement
Phillips <i>et al.</i> , 1995	IGF-1 et IGF-2	Rats de 10 j	7 à 10 ng d'IGF, soit 15 % de la qté journalière d'IGF-1 ingéré ou 2 % d'IGF-2	200 µL de lait de rate	Gavage (bouche)	Marquage radioactif Chromatographie sur gel pour identifier les formes d'IGF-1 intacte	A t = 30 min après l'ingestion : Environ 40 % de la radioactivité dans les organes et les parois du tube digestif (estomac + intestin grêle) Dans tous les autres tissus, dont le sang : 4 à 7 % de la radioactivité totale Sang : pics correspondent à des	Résultats des liaisons aux récepteurs présentés seulement pour organes digestifs et la peau.

Auteur	Facteur de croissance	Modèle	Quantité initiale	Vecteur/matrice	Mode d'administration	Méthode / Mesure	Résultats	Remarques
							fragments d'IGF de faible masse moléculaire Vrai pour autres organes hors tube digestif, sauf pour la peau où pic correspond à forme quasi native. Pour la peau, perte de bioactivité	
Kuipers <i>et al.</i> , 2002	IGF-1 bovin	9 Athlètes hommes recevant 60 g (2 x 30 g) de colostrum pendant 4 semaines	Pas de suivi radio-actif Supplément contient 2 mg/kg d'IGF-1 soit 60 µg d'IGF-1 2 fois par jour.	colostrum dilué dans de l'eau + lait écrémé dans le cadre du petit-déjeuner ou du dîner	Ingestion	Mesure de [IGF-1] par immunoradiométrie. Coefficient de variation intra-méthode = 2,8 %	Pas de modification de [IGF-1] (31 nM/L vs 33 nM/L) après 4 semaines (p = 0,33) (dosage à jeun) A t = 4 sem : Pas de modif° d'[IGF-1] 2 heures après ingestion (p = 0,81) (31 nM/L)	
Corpeleijn <i>et al.</i> , 2008	IGF-1	60 Prématurés (750 - 1250 g) recevant une alimentation entérale Etude randomisée en double aveugle avec groupe témoin	Formule entérale avec (n = 28) ou sans ajout d'IGF-1 (n = 32) à 10 µg/100 mL de formule (soit 2 fois [IGF-1] dans du colostrum humain d'après les auteurs) pendant 4 semaines Conso formule : > 120 mL/kg pc/j soit > 120	Formule entérale	Entéral		Pas de différence entre les groupes au niveau de [IGF-1] sanguine totale (pas de données chiffrées) Pas de différence entre les groupes pour tous les endpoints, sauf diminution de la perméabilité intestinale dans le groupe supplémenté en IGF-1.	Objectif de l'étude : Effet d'administration entérale d'IGF-1 sur croissance et maturation et perméabilité intestinales

Auteur	Facteur de croissance	Modèle	Quantité initiale	Vecteur/matrice	Mode d'administration	Méthode / Mesure	Résultats	Remarques
			mL/j soit > 12 µg/j					
Mero <i>et al.</i> , 2002	IGF-1 recombinant humain	30 athlètes, activité physique intense	20 g de colostrum/j contenant 74 µg d'IGF-1 (n = 19) pendant 2 semaines Témoins : 20 g de maltodextrines (n = 11)	colostrum	oral	Mesure de [IGF-1] par immunoenzymométrie	[IGF-1] de 17 % plus élevée dans le groupe recevant du colostrum par rapport au groupe témoin et par rapport à t0, seulement au bout de 14 j de traitement (74 µg). Pas de différences dans les apports en énergie et macronutriments entre les groupes	Extrapolation : Si IGF administré totalement absorbé, non dégradé (très maximaliste) : 74 µg s'ajoutent au pool circulant : [IGF-1] initiale = 20 nmol/L soit $20 \cdot 10^{-9} \cdot 7,650 \cdot 10^3 = 153$ µg/L soit pool = $153 \cdot 5L$ de sang = 765 µg. Dc la qté exogène ne peut pas contribuer à plus de $74/765 = 10$ % au pool circulant. Or augmentation de 17 %, ce qui suggère modulation de la synthèse endogène
	IGF-1 recombinant humain	12 sujets (6 H/6F)	50 MBq (radioactivité IGF-1)	solution?	Ingestion d'IGF-1 radiomarqué, en même temps qu'un petit déjeuner.	Dans l'échantillon de sang prélevé : - Dosage de la radioactivité totale, - de la radioactivité TCA précipitable + Electrophorèse sur gel pour identifier la masse moléculaire des formes présentes	La radioactivité totale ds le sang est maximale à t = 60 min. Une faible fraction est TCA précipitable (pas d'autres informations) A 60 minutes : 96 % de la radioactivité = pick de < 1 kDa 4 % entre 40 et 90 kDa	Dose de radioactivité non interprétable en termes de quantité d'IGF-1. Radioactivité mesuré 60 min après ingestion Pour rappel : IGF-1 = 7,65 kDa Complexe IGF : 150 kDa IGFBP = 30 kDa

Annexe 11 : Consommation de denrées en absence de cuisson chez les adultes.

Source : Afssa, Etude INCA 2, 2006-2007



Annexe 12 : Tableaux décrivant les études relatives aux liens entre concentrations sanguines d'IGF-1 et facteurs alimentaires

Abréviations : AET : apport énergétique total ; CHO : glucides ; g : garçons ; f : filles ; H : hommes ; F : femmes ; RC : restriction calorique ; VLCD : very low calory diet ; LCD : low calory diet ; micronutri : micronutriments ; macronutri : macronutriments ; méno : ménopausées ; THS : traitement hormonal substitutif ; pc : poids corporel ; PAD : personnes âgées dénutries ; sem=semaine

Tableau 1 : Etudes d'associations entre la consommation de lait et produits laitiers et la concentration sanguine d'IGF-1

Auteur	Remarque	Ajustements	Nombre de sujets	Caractéristiques des sujets	Lait	Produits laitiers	Produits laitiers hors lait	Fromage	Yaourt	Glace
Maruyama et al., 2009	Associations entre la proportion de forts consommateurs en fonction des quartiles d'IGF-1	âge	5385 H		+			ns	+	
	Mesure des apports : FFQ	âge	4961 F		+			ns	ns	
Norat 2007 et al.,	Cohorte EPIC IGF varie de qqes ng/ml ou dizaines de ng/ml entre les quintiles extrêmes	âge, BMI, AET, activité physique, tabac,	2109 F	49-61 ans, 56 % de F ménopausées	+			+	+	
Rogers et al., 2006	Consommation de lait : 240-280 g/j; Conso PL : 300-350 g/j AET : 1600-1750 kcal/j; Prot : 52-57 g/j Apport supp de 100 g de lait ou 100 g de PL associé à aug de 2 % env. de [IGF-1]. Qd ajustement sur calcium ou prot (total ou animal), association n'est plus significative Mesure des apports : enregistrements alimentaires sur 7 jours	AET Différents modèles d'ajustement	744 enfants (404g/340 f)	7 ans	+ (garçons)	+				
					ns (filles)	ns (filles)				
Esterle et al., 2009	Consommation de lait associée à des apports énergétiques, apport en	?	192 F	13-17 ans	ns (avant ménarche)					

Auteur	Remarque	Ajustements	Nombre de sujets	Caractéristiques des sujets	Lait	Produits laitiers	Produits laitiers hors lait	Fromage	Yaourt	Glace
	protéines, phosphore, magnésium, calcium plus élevés. Mesure des apports : enregistrements alimentaires sur 7 jours				+ (après ménarche)					
Budek <i>et al.</i> , 2007b	AET= 1960 kcal dont 13% de prot Association positive significative avec lait et calcium mais de faible amplitude ($\beta=0,05$ et $\beta=0,05$ respectivement)	AET	81 garçons	8 ans	+					
McGreevy <i>et al.</i> , 2007		âge, taille, AET	95 H afro-américains	55 ans		+				
			138 H caucasiens	61 ans		ns				
Takata <i>et al.</i> , 2006	Population = Japonais du Japon, Japonais vivant à Hawaï, Caucasiens vivant à Hawaï Mesure des apports alimentaires : FFQ					ns				
Morimoto <i>et al.</i> , 2005	- pas de conso de lait / sem : IGF-1 = 116 $\mu\text{g/L}$ - plus de 7 portions / sem : IGF-1 = 141 $\mu\text{g/L}$ Différence de 21 % Pas de différence significative en deçà de 7 portions / sem Pas de données sur la taille des portions de lait	âge, sexe, IMC, activité physique, THS, consommation de lait	333 sujets (134H/199F)	20-79 ans	+					
Larsson <i>et al.</i> , 2005	AET \approx 2100 kcal		226 H	60 ans	ns					
Colangelo <i>et al.</i> , 2005	AET \approx 3200 kcal Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, activité physique, BMI,	682 H caucasiens	32,5 ans	ns	ns				
	AET \approx 3600 kcal Mesure des apports alimentaires : FFQ	physique, tabac, alcool	459 H afro-américains		+	ns				

Auteur	Remarque	Ajustements	Nombre de sujets	Caractéristiques des sujets	Lait	Produits laitiers	Produits laitiers hors lait	Fromage	Yaourt	Glace
Rogers 2005	AET ≈1700 kcal dont 52-56 g de protéines Mesure des apports alimentaires : enregistrements sur 3 jours	âge, sexe, AET, (+ maternal education, housing tenure, birthweight, BMI)	521 enfants (287g/234f)	7-8 ans				ns		
DeLellis 2004	"Multiethnic cohort", peu d'informations sur alimentation	âge, ethnie	465 F	65-70 ans	ns	ns				
			490 H	62-67 ans	ns	ns				
Hoppe <i>et al.</i> 2004 Am j clin nut 80	AET ≈ 1400 kcal dont 13 % protéines (40 g/j); % prot sign > chez les filles Lait : env 400 ml/j; viande : 38 g/j Mesure des apports alimentaires : enregistrements sur 7 jours	sexe, poids	90 enfants	54 g/36 f 2,5 ans	+					
Gunnell <i>et al.</i> , 2003	AET ≈ 2500 kcal/j, dont 90 g protéines, 314 g CHO, 78 g lipides, 50 g de produits laitiers, 47 g viande, 1126 g Ca Différence de 20 % d'IGF-1 entre conso de lait < 500 mL et > 1 L/j Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, centre d'étude, AET	344 H	50 à 70 ans	+	ns (+, p=0,09)				
Giovannucci <i>et al.</i> , 2003	AET varie de ≈ 1200 à 2800 kcal/j, apports protéiques de 70 à 110 g/j Mesure des apports alimentaires : FFQ Association positive avec l'apport minéral combinant potassium, magnésium, zinc, calcium, phosphore. Association la plus forte avec le phosphore	âge, laboratoire, (autres aliments, autres nutriments)	753 H	65 ans (46-81), dt 83 % de caucasiens	+ puis ns si ajustement sur protéines et minéraux					
Allen <i>et al.</i> , 2002	femmes végétariennes, végétaliennes, ou omnivores	âge, BMI, lot d'analyse, heure d'analyse, temps depuis dernier repas, AET	292F	20-70 ans	ns chez végétariens et omnivores					

Auteur	Remarque	Ajustements	Nombre de sujets	Caractéristiques des sujets	Lait	Produits laitiers	Produits laitiers hors lait	Fromage	Yaourt	Glace
Holmes <i>et al.</i> , 2002	fourchette des AET : de <1300 à > 2100 kcal/j Mesure des apports alimentaires : FFQ	AET, âge, lot d'analyse, statut ménopausé, THS, tabac, activité physique, nb d'enfants, allaitement, BMI	1037 F	bonne santé 51 ans (45-66) BMI = 24(21-34)	+	+		ns	ns	ns
Mucci <i>et al.</i> , 2001	en moyenne 2700 kcal, dont 90 g de protéines Mesure des apports alimentaires : FFQ	IGFBP-3 (+ âge, alcool, énergie)	112 H	?		ns				
Ma <i>et al.</i> , 2001		âge, tabac	318 H	40 -84 ans	+					

Tableau 2 : Etudes d'intervention relatives à l'effet de la consommation de lait et de produits laitiers sur la concentration sanguine d'IGF-1

Référence	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	Caractéristiques	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1
Thomas 2011	USA	29	36,8	F	Surpoids	yaourt avant et après exercice (n=15)	boisson isoénergétique à base de sucre (n=14)	4 mois environ	Pas de différence sign entre les 2 groupes ni dans le temps pour différentes hormones NB : Perte de poids et diminution de l'apport énergétique dans les deux groupes
Bonjour 2009	France	35	84,8	F	Apports au début de l'étude : low 25hvitD (<5,5 ng/ml) Ca (baseline) : 549 mg/j Pas d'info sur AET	2 portions de fromage frais/j (= 164 kcal, 2,5 µg vit D, 302 mg calcium, 14,2 g de prot)	les sujets sont leurs propres témoins	1 mois	IGF-1 + 16-9% (P< 0-0001) Augmentation des apports énergétiques et protéiques
Manios 2009	Grèce	101	?	F	Bonne santé F ménopausées	3 groupes : - Groupe recevant des PL fortifiés : 1200 mg Ca + 5 µg vit D + conseils nutritionnels (n= 39) - Groupe calcium : 1200 mg Ca (n= 26) - Groupe témoin (n= 36)	témoins : régime usuel	5 mois (hiver)	Augmentation d'IGF-1 plus élevée dans le groupe recevant produits laitiers fortifiés Ca + vit D par rapport aux deux autres groupes. p= 0,049

Référence	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	Caractéristiques	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1
Manios 2007	Grèce	101	60-62	F	Bonne santé F ménopausées Apports au début de l'étude : AET : 1400 kcal/j 50-55 g prot	3 groupes : - Groupe recevant des PL fortifiés : 1200 mg Ca + 5 µg vit D + conseils nutritionnels (n= 39) - Groupe calcium : 1200 mg Ca (n= 26) - Groupe témoin (n= 36)	témoins : régime habituel	12 mois	A 5 mois : IGF-1 > dans le groupe d'intervention par rapport aux groupes calcium et témoin (p=0,034) A 12 mois : la différence n'est plus significative NB : Apport prot augmenté dans groupe recevant PL
Larnkajer 2009	Danemark	83	9 mois	41g/42f	Bonne santé	Lait entier (n=38)	Préparation pour nourrisson (n=45)	3 mois	Chez les garçons, IGF-1 plus élevé dans le groupe recevant lait entier par rapport au groupe recevant préparation pour nourrisson (13 % environ, p=0,034). Pas de différence chez les filles NB : Pas de différence au niveau de l'apport énergétique entre les 2 groupes mais différence au niveau du % de l'apport protéique plus élevé dans groupe recevant lait entier
Rich Edwards 2007 (volet a)	Mongolie	46	10 -11	24g/22f	Bonne santé Conso de lait usuelle : 0,5-0,8 portions par semaine Conso de PL (fromage, yaourt) : 4,1 - 6,5 portions/sem	710 mL/j de lait entier	Les sujets sont leurs propres témoins	1 mois	Augmentation IGF-1 (23 % p< 0,0001) par rapport au début de l'étude GH pas significativement augmentée <i>en moyenne</i> mais significativement augmentée <i>au 75è percentile</i> (p = 0,005) par rapport au début de l'étude NB : Apports énergétique et protéique augmentés
Rich Edwards 2007 (volet b)	USA	28	10 -11	f	Bonne santé Conso de lait usuelle : 14,9 portions par semaine	710 mL/j lait écrémé	710 ml/j d'un substitut de lait à base de jus d'amande et de noix de coco et de poudre	7 j cross over	Pas d'effet du traitement lait vs. substitut (p = 0,35) Mêmes apports énergétiques, protéiques lipidiqes glucidiques totaux+ calcium+

Référence	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	Caractéristiques	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1
					Conso de PL (fromage, yaourt) : 18,9 portions/sem		de protéines		vit D entre les deux boissons
Zhu 2005	Chine	128	10	f	bonne santé Apports au début de l'étude : 52 g/j de prot; 421 mg/j Ca Pas d'info sur l'AET Pas de données sur niveau de consommation de lait	3 groupes : - 330 ml/j lait enrichi en Ca (560 mg Ca, 10 g prot, 10 g lipides) (jours d'école) - 330 ml/j lait enrichi en Ca + vit D (560 mg Ca, 10 g prot, 10 g lipides, 5-8 µg vit D) (jours d'école) - Témoin (régime usuel)	Témoins : régime habituel	2 ans	↗ IGF-1 dans tous les groupes Effet de la supplémentation en lait sur IGF-1 significatif dans les deux groupes d'intervention (p<0,03 (Ca) p<0,001 (Ca+vit D)) par rapport au groupe témoin quand <i>analyse individuelle</i> , mais plus après <i>regroupement (clustering) par "école"</i> (p = 0,3 (Ca) p= 0,1 (Ca+vit D))
Heaney 1999	USA	204	55-85	H/F	bonne santé femmes ménopausées (46 % et 31 % sous THS dans les groupes ex et témoins) Consommation usuelle de moins de 1,5 portions de PL/j Apports au début de l'étude : env 1700 kcal/j F, 2300 kcal/j H Prot = env 65 g/j F; 80-90 g/j H Ca : env 650-700 mg/j F; 800 mg/j H	3 portions de lait écrémé par jour soit 8 oz soit environ 240 mL (n=98)	Témoin (n = 102) : régime habituel	3 mois environ	IGF-1 ↗ de 10 % dans le groupe lait (p<0,01) NB : Apport énergétique significativement augmenté chez les F, pas chez les H Apport protéiques et calciques augmentés chez H&F

Référence	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	Caractéristiques	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1
Cadogan 1997	UK	82	12	f	Bonne santé Apports au début de l'étude : Lait ≈ 150 mL /j dans les 2 groupes AET ≈ 1900 kcal Prot ≈ 55-60 Ca ≈ 750 mg/j	568 mL de lait dans le groupe expérimental (écrémé ou entier selon préférence) Rem : Tout le lait n'est pas consommé : à la fin de l'étude, consommation = 486 mL /j n=44	Témoin : régime usuel n=38	18 mois	IGF-1 plus élevé dans groupe lait par rapport au groupe témoin le long de l'étude (p=0,02) Augmentation d'IGF-1 dans les deux groupes (+ 16 % groupe témoin; + 34 % groupe lait) NB : ↗ des apports en protéines, calcium, phosphore, magnésium, zinc dans groupe lait et tendance à ↗ AET (p = 0,065)
Hoppe 2004 (eur j clin nut)	Danemark	24	8	g	Bonne santé Apports au début de l'étude : Lait entre 350 et 420 mL/j AET : env 2150 kcal Prot : env 65 70 g/j Ca env 750 mg/j	1,5 litres de lait écrémé (soit 53 g de protéines par jour)	250 g de viande maigre (soit 53 g de protéines par jour)	7 j	Augmentation d'IGF-1 par rapport au début de l'étude de 19 % (p < 0,001) dans le groupe lait. Pas d'augmentation dans le groupe viande NB : Augmentation de l'apport énergétique de 13 % (p < 0,0001) dans le groupe lait, pas d'augmentation dans le groupe viande. Apport protéique augmenté dans les 2 groupes
Hoppe 2009a	Danemark	11	22-29	H	Bonne santé Peu d'info sur leurs habitudes alimentaires	2,5 L de lait/j	2, 5 L de Coca/j	10 j cross over	IGF-1 inférieur après 10 j dans groupe consommant Coca par rapport au groupe lait (p < 0,05) Pas de différence entre début et fin du traitement quelque soit le groupe

Tableau 3 : Etudes d'association entre la concentration sanguine d'IGF-1 et régimes alimentaires (omnivores, végétariens, végétaliens)

Référence	Pays	Sujets	Régimes alimentaires	Résultat IGF-1
Fontana 2006	USA	n=63 39H/24F (13H/8F par groupe) 53 ans	3 groupes : 1) <i>végétariens</i> : activité physique faible, apports protéiques et énergétiques faibles (2000 kcal dt 9 % prot)() IMC =21 kg/m ² 2) activité physique intense (course à pied)(2600 kcal dt 15 % prot) IMC =21 kg/m ² 3) " <i>Western diet</i> " (2350 kcal dt 17 % prot), IMC =26 kg/m ²	IGF-1 sign > dans les groupes 2 (+ 27%) et 3 (+ 44%) par rapport au groupe 1 (effet groupe : p=0,0001) Corrélations positives entre AET & niveau d'apport protéique et [IGF-1] dans les groupes 1 et 3. Corrélation négative dans le groupe 2 (activité physique intense)
Fontana 2005	USA	n=36 22H/14F 50-55 ans	<i>Végétaliens</i> : IMC =20,5 kg/m ² AET = 1300-2500 kcal Prot = 9 % AET Fat = 43 % AET CHO = 48 % AET <i>Omnivores</i> : IMC =25,5 kg/m ² AET= 2000 - 3500 kcal Prot = 18 % AET Fat = 32 % AET CHO = 50 % AET	[IGF-1] plus élevée de 38 % chez les omnivores (p=0,02)
Allen 2002	UK	N = 292 F 20-70 ans Bonne santé	- Régime végétalien (pas de viande, poisson, lait, œuf) (n=94) - Régime végétarien (pas de viande, pas de poisson) (n=101) - Régime omnivore (n=99) - Apport protéique supérieur chez les omnivores : Protéines : 14% AET (vgl); 14% AET (vgr); 18% AET (omnivores). - Apport glucidique supérieur chez les végétaliens : CHO = 54% AET (vgl); 52% AET (vgr); 49% AET (omnivores). - AET: pas de différence entre les groupes (à la limite de la significativité) Pas de différences au niveau de l'apport lipidique entre les groupes Résultats ajustés sur âge, lot, heure/prélèvement, temps depuis repas.	IGF-1 13 % < chez les végétaliens par rapport aux végétariens (p=0,001et standards (p=0,0001) Pas de différence entre végétariens et omnivores IGFBP-1 et IGFBP-2 plus élevés chez les végétaliens par rapport aux végétariens et aux standards NB : poids et IMC des végétariens et végétaliens inférieurs aux omnivores
Allen 2000	UK	N= 696H 40-55 ans Bonne santé	'- Régime végétalien (pas de viande, poisson, lait, œuf) (n=233) - Régime végétarien (pas de viande, pas de poisson) (n=237) - Régime standard (n=226) Apports énergétique, lipidique et protéique supérieurs chez les omnivores par rapport aux végétariens et végétaliens. Résultats ajustés sur âge, tabac, activité physique, heure de prélèvement, temps depuis dernier repas. (+ IMC)	IGF-1 9 % inférieur chez les végétaliens par rapport aux omnivores (p<0,01) et de 8 % par rapport aux végétariens (p<0,01) NB Poids et IMC moins élevés chez végétariens et végétaliens par rapport aux omnivores

Tableau 4 : Etudes d'association entre la consommation de produits animaux (hors lait et produits laitiers) et la concentration sanguine d'IGF-1

Auteur	Remarque	Ajustement	Effectifs	Sujets	viande	viande rouge	viande blanche	poisson	charcuterie	œuf
Maruyama <i>et al.</i> , 2009	Associations entre la proportion de forts consommateurs en fonction des quartiles d'IGF-1 Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge	5385 H			- bœuf	- poulet ns porc	-	- jambon - saucisse	ns
		âge	4961 F			- bœuf	- porc ns poulet	ns	ns	+
Norat <i>et al.</i> , 2007	Cohorte EPIC IGF varie de qqes ng/mL ou dizaines de ng/mL entre les quintiles extrêmes	âge, BMI, AET, activité physique, tabac,	2109 F	49-61 ans, 56 % femmes ménopausées		ns	ns (volaille)	ns		ns
Takata <i>et al.</i> , 2006	Population = Japonais du Japon, Japonais vivant à Hawaï, Caucasiens vivant à Hawaï Mesure des apports alimentaires : FFQ				+					
Larsson <i>et al.</i> , 2005	AET = 2100 kcal		226 H	60 ans		+	ns	ns (-, p=0,07)		
Rogers <i>et al.</i> , 2005	AET ≈ 1700 kcal dont 52-56 g de protéines Mesure des apports alimentaires : enregistrements sur 3 j	âge, sexe, AET (+maternal education, housing tenure, poids naissance, IMC)	521 enfants (287g/234f)	7-8 ans		ns	ns (volaille)	ns		
Hoppe <i>et al.</i> , 2004 Am j clin nut 80	AET = 1400 kcal/j env dont 13 % prot (40 g/j) ; % prot sign > chez les filles Lait : env 400 ml/j; viande : 38 g/j Mesure des apports alimentaires : enregistrements 7 j	sexe, poids	90 enfants	54 g/36 f 2,5 ans	ns					

Auteur	Remarque	Ajustement	Effectifs	Sujets	viande	viande rouge	viande blanche	poisson	charcuterie	œuf
Gunnell <i>et al.</i> , 2003	AET : 2500 kcal env, dt 90 g prot, 314 g CHO, 78 g lipides, 50 g de produits aliters, 47 g viande, 1126 g Ca Différence de 20 % d'IGF-1 entre conso de lait < 500 mL et > 1 L/j Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, centre d'étude, AET	344 H	50 à 70 ans		ns				
Giovannucci <i>et al.</i> , 2003	AET : de 1200 kcal à 2800 env, apports prot de 70 à 110 g/j Mesure des apports alimentaires : FFQ Association + avec l'apport minéral combinant potassium, magnésium, zinc, calcium, phosphore. Association la plus forte avec le phosphore	âge, laboratoire, (autres aliments, autres nutriments)	753 H	65 ans (46-81), dt 83 % de caucasiens		ns	ns (volaille)	+		
Holmes <i>et al.</i> , 2002	fourchette des AET : <1300 à > 2100 kcal/j Mesure des apports alimentaires : FFQ	AET, âge, lot d'analyse, statut ménopausé, THS, tabac, activité physique, nb d'enfants, allaitement, BMI	1037 F	bonne santé 51 ans (45-66) BMI = 24(21-34)		ns	ns (volaille)	+		
Mucci <i>et al.</i> , 2001	en moyenne 2700 kcal, dont 90 g de protéines Mesure des apports alimentaires : FFQ	IGFBP-3 (+ âge, alcool, AET)	112 H	?		ns				
Ma <i>et al.</i> , 2001		âge, tabac	318 H	40 -84 ans		ns	ns (volaille)	ns		
Kaklamani <i>et al.</i> , 1999	AET = 2000-2100 kcal/j dt 15 % prot	AET, âge, sexe, taille, BMI, tabac, alcool, conso de café	115 (84 F/31H)	bonne santé 60 ans en moyenne		+				

Tableau 5 : Etudes d'association entre la consommation de fruits, légumes, tomates, produits à base de tomate, soja et produits à base de soja, et la concentration sanguine d'IGF-1

Auteur	Remarque	Ajustement	Effectifs	Sujets	fruits	légumes	tomates	produits à base de tomates	lycopène	tofu	soja	miso	produits à base de soja	isoflavones
Maruyama <i>et al.</i> , 2009	Associations entre la proportion de forts consommateurs en fonction des quartiles d'IGF-1 Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge	5385 H		+	ns sauf carottes - citrouille -				-				
		âge	4961 F		+	ns sauf chou chinois +				-				
Norat <i>et al.</i> , 2007 (EPIC)	IGF varie de qqes ng/mL ou dizaines de ng/mL entre les quintiles extrêmes	âge, BMI, AET, activité physique, tabac,	2109 F	49-61 ans, 56 % de femmes ménopausées	+	-								
McGreevy <i>et al.</i> , 2007		âge, taille, et AET	95 afro-américains	55 ans	ns									
			138 caucasiens	61 ans	ns									
Takata <i>et al.</i> , 2006	Population = Japonais du Japon, Japonais vivant à Hawaï, Caucasiens vivant à Hawaï Mesure des apports alimentaires : FFQ									- Japo- nais du japon				
Rogers <i>et al.</i> , 2005	AET = 1700 kcal env dont 52-56 g de protéines Mesure des apports alimentaires : enregistrements alimentaires sur 3 j	âge, sexe, AET (+éducation mère, poids naissance,	521 enfants (287g/234f)	7-8 ans	ns	ns	ns							

Auteur	Remarque	Ajustement	Effectifs	Sujets	fruits	légumes	tomates	produits à base de tomates	lycopène	tofu	soja	miso	produits à base de soja	isoflavones
		IMC)												
Vrieling <i>et al.</i> , 2004	Cohorte EPIQ Pays-Bas AET =1800 kcal dont env 70 g de prot Auteurs : fourchette des apports nutritionnels limitée pourrait expliquer absence d'associations sign. Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, IMC, activité physique, temps depuis dernier repas, AET + IGFBP-3	386 F 49-69 ans	224 non ménopausées		ns	ns	ns	ns				ns	ns
				162 ménopausées		ns	ns	ns					ns	
Gunnell <i>et al.</i> , 2003	AET : 2500 kcal env, dt 90 g prot, 314 g CHO, 78 g lipides, 50 g de produits laitiers, 47 g viande, 1126 g Ca Différence de 20 % d'IGF-1 entre conso de lait < 500 mL et > 1 L/j Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, centre d'étude, AET	344 H	50 à 70 ans		ns	ns	ns						
Nagata <i>et al.</i> , 2003	AET : 2315 kcal en moy dont 92 g de protéines Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, AET, % graisse corp, années d'éducation	291 F	non méno									ns	ns
Allen <i>et al.</i> , 2002	femmes végétariennes, végétaliennes, ou régime omnivore Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, IMC, lot d'analyse, heure d'analyse, tps depuis dernier repas, AET	292 F	20-70 ans									+	(boisson)

Auteur	Remarque	Ajustement	Effectifs	Sujets	fruits	légumes	tomates	produits à base de tomates	lycopène	tofu	soja	miso	produits à base de soja	isoflavones
Holmes <i>et al.</i> , 2002	fourchette des AET : <1300 à > 2100 kcal/j Mesure des apports alimentaires : FFQ	AET, âge, lot d'analyse, statut méno, THS, tabac, activité physique, nb d'enfants, allaitement, IMC	1037 F	bonne santé 51 ans (45-66) BMI = 24 (21-34) kg/m ²	ns	ns			ns					
Mucci <i>et al.</i> , 2001	AET moyen = 2700 kcal, dont 90 g de prot Mesure des apports alimentaires : FFQ	IGFBP-3 âge, alcool, énergie	112 H	?				-						
Kaklamani <i>et al.</i> , 1999	AET moyen = 2000-2100 kcal/j dt 15 % protéines	AET, âge, sexe, taille, BMI, tabac, alcool, conso de café	115 (84 F/31H)	bonne santé 60 ans en moyenne		ns								

Tableau 6 : Etudes d'association entre la consommation de certains aliments et substances et la concentration sanguine d'IGF-1

Auteur	Remarques	Ajustements	Sujets	MG ajoutées	beurre	margarine	huile ajoutée	pain	pme de terre	graines	céréales	pâtes	riz	thé vert	café	caféine	alcool	phytoestrogènes	algues
Maruyama <i>et al.</i> , 2009	Associations entre la proportion de forts consommateurs en fonction des quartiles d'IGF-1 Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge	5385H		ns	ns								+	+				-
		âge	4961F		-	ns									+	ns			
Norat <i>et al.</i> , 2007	Cohorte EPIC IGF varie de qqes ng/ml ou dizaines de ng/ml entre les quintiles extrêmes	âge, BMI, AET, activité physique, tabac,	2109 F 49-61 ans, 56% méno		ns	ns	ns		ns		ns								
Karl <i>et al.</i> , 2009			44 F 20 ans														- ?		
McGreevy <i>et al.</i> , 2007		âge, taille, AET	95 afro-américains 55 ans														-		
			138 caucasiens 61 ans															ns	
Larsson <i>et al.</i> , 2005	AET = 2100 kcal		226 H 60 ans														ns		
Rogers <i>et al.</i> , 2005	AET ≈ 1700 kcal dont 52-56 g de protéines Mesure des apports alimentaires : enregistrements sur 3 j	âge, sexe, AET, poids naissance, IMC (+éducation/mère, etc.)	521 enfants (287g/234f) 7-8 ans					ns			ns								

Auteur	Remarques	Ajustements	Sujets		MG ajoutées	beurre	margarine	huile ajoutée	pain	pme de terre	graines	céréales	pâtes	riz	thé vert	café	caféine	alcool	phytoestrogènes	algues
Vrieling <i>et al.</i> , 2004	Cohorte EPIQ Pays-Bas AET =1800 kcal dont env 70 g de prot Auteurs : fourchette des apports nutritionnels limitée pourrait expliquer absence d'associations sign. Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, BMI, activité physique, temps depuis dernier repas, énergie + IGFBP-3	386 F	224 non méno								ns						-	ns	
				162 méno									ns						ns (- ; p=0,08)	ns
DeLellis <i>et al.</i> , 2004	"Multiethnic cohort", peu d'info sur les apports alimentaires	âge, ethnie	465 F	65-70 ans														ns		
			490 H	62-67 ans															ns	
Baibas <i>et al.</i> , 2003	Cohorte grecque de l'étude EPIC AET F : 1798 kcal/j AET H : 2196 kcal/j		225M/395F															-		
Allen <i>et al.</i> , 2002	femmes végétariennes, végétaliennes, ou régime omnivore Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, BMI, lot d'analyse, heure d'analyse, temps depuis dernier repas, AET	292 F	20-70 ans														ns		
Holmes <i>et al.</i> , 2002	fourchette des AET : <1300 à > 2100 kcal/j Mesure des apports alimentaires : FFQ	AET, âge, lot d'analyse, statut méno, THS, tabac, activité physique, nb d'enfants, allaitement, IMC	1037 F	bonne santé 51 ans (45-66) BMI = 24 kg/m ² (21-34)					ns (+ ; p=0,08)		+	+	+	ns			ns			

Auteur	Remarques	Ajustements	Sujets	MG ajoutées	beurre	margarine	huile ajoutée	pain	pme de terre	graines	céréales	pâtes	riz	thé vert	café	caféine	alcool	phytoestrogènes	algues
Mucci <i>et al.</i> , 2001	AET moyen = 2700 kcal, dont 90 g de protéines Mesure des apports alimentaires : FFQ	IGFBP-3 (+ âge, alcool, AET)	112 H ?												ns		ns		
Kaklaman <i>i et al.</i> , 1999	en moyenne, 2000-2100 kcal/j dt 15 % protéines	AET, âge, sexe, taille, BMI, tabac, alcool, conso de café	115 (84 F/31H) bonne santé 60 ans	+				-											

Tableau 7 : Etudes d'association entre les niveaux d'apports en énergie et macronutriments et la concentration sanguine d'IGF-1

Auteur	Remarques	Ajustement	Sujets	AET	PROTEINES								LIPIDES				CHO						
					totales	animales	végétales	laitières	viande	œuf	poisson	soja*	totaux	AGS	AGMI	AGPI	totaux	amidon	simples	fibres	lactose	fructose	galactose
Maruyama <i>et al.</i> , 2009	Associations entre la proportion de forts consommateurs en fonction des quartiles d'IGF-1 Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge	5385 H	?	ns								+	+	ns	ns	?			ns			
		âge	4961F	ns	ns									ns	ns (+;p = 0,08)	ns	ns	ns			+		
Crowe <i>et al.</i> , 2009	Cohorte EPIC AET : env 2000 kcal/j	Sexe, âge, BMI, tabac, alcool, AET	1142 H /3589 F 56 ans		+		ns	+	ns	ns			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+			
Norat <i>et al.</i> , 2007	Cohorte EPIC IGF varie de qqes ng/ml ou dizaines de ng/ml entre les quintiles extrêmes	âge, BMI, AET, activité physique, tabac,	2109 F 49-61 ans, 56 % de F ménopausées	ns (+;p = 0,07)	+								ns	ns	ns	-	ns						
Kerver <i>et al.</i> , 2010	Associations avec IGF-1 les + fortes : AET, Ca, Na AET : 1600 kcal, Résultats différents selon les modèles pour lactose	âge, temps depuis la ménarche, AET	159 F 14-18 ans		+	ns	ns										ns			ns	?		
Karl <i>et al.</i> , 2009			44 F 20 ans	ns	ns																		
Budek <i>et al.</i> , 2007b	AET = 1960 kcal/j dont 13 % de protéines	AET	81 g 8 ans		+		ns	ns	ns														

Auteur	Remarques	Ajustement	Sujets	AET	PROTEINES								LIPIDES				CHO										
					totales	animales	végétales	laitières	viande	œuf	poisson	soja*	totaux	AGS	AGMI	AGPI	totaux	amidon	simples	fibres	lactose	fructose	galactose				
Probst-Hensch <i>et al.</i> , 2003	Association négative devient non sign après ajustement sur les autres types d'acides gras Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, IMC, sexe, activité physique + dépend du modèle : pour les macronutri, ajustement sur les autres macronutri	312 H/326 F ménopausées plus de 50 ans	ns	ns								+ H ns F	ns	?	ns	ns (ns s Ω3)	ns			ns						
Baibas <i>et al.</i> , 2003	Cohorte grecque de l'étude EPIC AET F : 1798 kcal/j AET H : 2196 kcal/j		225H/395 F		ns										+	ns	ns	ns	ns			ns					
Allen <i>et al.</i> , 2002	F végétariennes, végétaliennes, ou régime omnivore Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, BMI, lot & heure d'analyse, temps depuis dernier repas, AET	292 F 20-70 ans	ns	ns	+							ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns								

Tableau 8 : Etudes d'association entre les niveaux d'apports en minéraux et la concentration sanguine d'IGF-1

Auteur	Remarques	Ajustements	Sujets	Ca	Fe	Mg	P	K	Na	Zn	Cu	Mn	Se
Maruyama <i>et al.</i> , 2009	Associations entre la proportion de forts consommateurs en fonction des quartiles d'IGF-1 Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge	5385H	+	+	+	+	+	ns	ns	ns	?	
		âge	4961F	+	+	+	+	+	?	ns	ns	?	
Norat <i>et al.</i> , 2007	Cohorte EPIC IGF varie de qqes ng/ml ou dizaines de ng/ml entre les quintiles extrêmes	âge, BMI, AET, activité physique, tabac,	2109 F 49-61 ans, 56 % ménopausées	+	ns	+	+	+					
Kerver <i>et al.</i> , 2010	Meilleurs facteurs associés à IGF-1 : AET, Ca, Na AET : 1600 kcal,	âge, temps depuis la ménarche, AET	159 F 14-18 ans	+					+	ns			
Karl <i>et al.</i> , 2009			44 F 20 ans										ns
Esterle <i>et al.</i> , 2009	Consommation de lait associée à AET, apport en protéines, P, Mg, Ca plus élevés. Mesure des apports alimentaires : enregistrements sur 7 j	?	142 F 16-17 ans post ménarche	+									
Budek <i>et al.</i> , 2007b	AET = 1960 kcal dont 13% de prot associations significatives avec lait et calcium mais de faible amplitude (b= 0,05 et b= 0,05 respectivement)	AET	81 g 8 ans	+									
McGreevy <i>et al.</i> , 2007		âge, taille, AET	95 afro-américains 55 ans	ns			+			ns			ns
			138 caucasiens 61 ans	ns			+			ns			ns
Larsson <i>et al.</i> , 2005	AET = 2100 kcal/j Mesure des apports alimentaires : FFQ		226 H 60 ans	ns		ns		+		+			

Auteur	Remarques	Ajustements	Sujets	Ca	Fe	Mg	P	K	Na	Zn	Cu	Mn	Se
Colangelo <i>et al.</i> , 2005	AET = 3200 kcal/j ; Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, BMI, activité physique, tabac, alcool	682 H caucasiens, 32,5 ans	ns (+, p=0,09)		+		ns		ns			
	AET = 3600 kcal/j ; Mesure des apports alimentaires : FFQ		459 H afro-américains	+		+		ns		ns			
Rogers <i>et al.</i> , 2005	AET = 1700 kcal/j env dont 52-56 g de protéines Mesure des apports alimentaires : enregistrements sur 3 j	âge, sexe, AET, poids naissance IMC, (+éducation/mère, , etc.)	521 enfants 287g/234f 7-8 ans	+		+	+	+		+			ns
Gunnell <i>et al.</i> , 2003	AET : 2500 kcal env, dt 90 g prot, 314 g CHO, 78 g lipides, 50 g de produits laitiers, 47 g viande, 1126 g Ca Mesure des apports alimentaires : FFQ Différence de 20 % d'IGF-1 entre consommation de lait < 500 mL et > 1 L/j	âge, centre d'étude, AET	344 H 50 à 70 ans	+									
Nagata <i>et al.</i> , 2003	AET : 2315 kcal/j en moyenne dont 92 g de protéines	âge, AET, % graisse corporelle, années d'éducation	291 F non ménopausées	ns									
Probst-Hensch <i>et al.</i> , 2003	Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, IMC, sexe, activité physique	312 H/326 F ménopausées plus de 50 ans	+									
Allen <i>et al.</i> , 2002	F végétariennes, végétaliennes, ou régime omnivore Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, IMC, lot d'analyse, heure & temps depuis dernier repas, AET	292 F 20-70 ans							ns			
Holmes <i>et al.</i> , 2002	AET : <1300 à > 2100 kcal/j Mesure des apports alimentaires : FFQ * : lien avec le nutriment d'origine alimentaire (hors compléments alimentaires et supplémentation)	AET, âge, lot d'analyse, statut méno, THS, tabac, activité physique, nb d'enfants, allaitement, BMI	1037 F bonne santé 51 ans (45-66) IMC = 24 kg/m ² (21-34)	+*						+			
Ma <i>et al.</i> , 2001	Mesure des apports : questionnaire alimentaire	âge, tabac	318 H 40 -84 ans	+									

Auteur	Remarques	Ajustements	Sujets	Ca	Fe	Mg	P	K	Na	Zn	Cu	Mn	Se
Devine <i>et al.</i> , 2003	<p>AET : 1000 - 2500 kcal/j dont 78 g/j de protéines Modèles univarié et multivarié, à t0 puis à 2 ans.</p> <p>A 2 ans seuls protéines et Zn restent associés à IGF-1. Puis seul zinc si modèle multivarié où ajustement sur nutriments corrélés à t0 Mesure des apports alimentaires : enregistrements et pesées sur 4 j</p>	AET, (protéines), micronutriments	119 F ménopausées							+			

Tableau 9 : Etudes d'association entre les niveaux d'apports en vitamines et la concentration sanguine d'IGF-1

Auteur	Remarques	Ajustement	Sujets	Réti nol	Beta - caro tène	Car o tène s	vit A	vit B1	vit B2	vit B3	vit B5	vit B6	vit B9	vit B12	vit C	vit D	vit E	vit K
Maruyama <i>et al.</i> , 2009	Associations entre la proportion de forts consommateurs en fonction des quartiles d'IGF-1 Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge	5385H	ns			ns	ns	+	ns	+	+	+	ns	+	ns	ns	ns
		âge	4961F	ns			ns	+	+	+	+	+	+	ns	+	ns	ns	ns
Norat <i>et al.</i> , 2007	Cohorte EPIC IGF varie de qqes ng/ml ou dizaines de ng/ml entre les quintiles extrêmes	âge, BMI, AET, activité physique, tabac,	2109 F 49-61 ans, 56 % de femmes ménopausées	ns	-			ns (+; p=0,09)	+			+		ns	ns	ns	ns	
McGreevy <i>et al.</i> , 2007		âge, taille, et AET	95 afro-américains 55 ans													ns	ns	
			138 caucasiens 61 ans														ns	ns
Colangelo <i>et al.</i> , 2005	AET = 3200 kcal/j Mesure des apports alimentaires : FFQ	âge, BMI, activité physique, tabac, alcool	682 H caucasiens,					ns										
	AET = 3600 kcal/j Mesure des apports alimentaires : FFQ		459 H afro-américains					ns										
Rogers <i>et al.</i> , 2005	AET = 1700 kcal/j env dont 52-56 g de protéines Mesure des apports alimentaires : enregistrements sur 3 j	âge, sexe, AET, poids/naissance, IMC, (éducation/mère, etc.)	521 enfants 287g/234f 7-8 ans	ns		ns							?	ns	ns	ns		

Auteur	Remarques	Ajustement	Sujets	Réti nol	Beta - caro tène	Car o tène s	vit A	vit B1	vit B2	vit B3	vit B5	vit B6	vit B9	vit B12	vit C	vit D	vit E	vit K
Nagata <i>et al.</i> , 2003	AET moyen : 2315 kcal/j dont 92 g de protéines	âge, AET, % graisse corporelle, années d'éducation	291 F non ménopausées			ns									ns	+		
Holmes <i>et al.</i> , 2002	AET : <1300 à > 2100 kcal/j Mesure des apports alimentaires : FFQ * : lien avec le nutriment d'origine alimentaire (hors compléments alimentaires et supplémentation)	AET, âge, lot d'analyse, statut méno, THS, tabac, activité physique, nb d'enfants, allaitement, IMC	1037 F bonne santé 51 ans (45-66) BMI = 24(21-34)	+	ns	ns (+ p=0,08)	+								ns	+	ns	

Tableau 10 : Etudes d'intervention relatives à l'effet de l'apport énergétique sur la concentration sanguine d'IGF-1

Auteur	Pays	Sujets	Etat	Intervention	Témoins	Durée	Résultat IGF-1
Etudes sur le jeûne total							
Thomas <i>et al.</i> , 1982	Suisse	6 adultes	Bonne santé	Jeûne pendant 72 h	Les sujets sont leurs propres témoins	72 h	↘ [IGF-1] d'environ 40 %
Clemmons <i>et al.</i> , 1985	USA	n=6 3H/3F 22-31 ans	bonne santé normo pondéraux	2 séquences de jeûne pendant 5 jours puis réalimentation (0,48 g/kg pc/j prot; 35 kcal/kg pc) pendant 9 jours avec : - 80 % de l'apport azoté = acides aminés indispensables (240 % des besoins) - 80 % de l'apport azoté = acides aminés non indispensables (84 % des besoins)		5 jours de jeûne puis 9 jours de réalimentation	5 jours de jeûne → ↘ [IGF-1] de 60 % et 54 % env dans les 2 groupes. (p< 0,001) Réalimentation avec AA indispensables → ↗ [IGF-1] de 110 % env après 9 jours. Réalimentation déficiente en AA indispensables → ↗ [IGF-1] de 55 %. [IGF-1] après 9 j sign plus élevée dans groupe AA ind (p<0,05)

Auteur	Pays	Sujets	Etat	Intervention	Témoins	Durée	Résultat IGF-1
Isley <i>et al.</i> , 1983	USA	n= 5 2H/3F 23-24 ans	bonne santé normo pondéraux	3 séquences de jeûne pendant 5 jours puis réalimentation pendant 5 jours : - normale (1,35 g/kg pc/j prot; 1800 à 2610 kcal/j (soit 35 kcal/kg pc)) - déficiente en protéines (0,43 g/kg pc/j prot; 1800 à 2600 kcal:j (soit 35 kcal/kg pc)) - déficiente en énergie et en protéines(0,40 g/kg pc/j prot; 550 à 800 kcal:j (soit 10 kcal/kg pc))		5 jours de jeûne puis 5 jours de réalimentation	5 jours de jeûne → ∇ [IGF-1] de 64 % (p< 0,005) env. Perte de poids de ≈4 kg Réalimentation normale → ∇ [IGF-1] de 84 % après 5 jours. Réalimentation déficiente en prot → ∇ [IGF-1] 39 %. Effet sign diff de réalimentation normale Réalimentation déficiente en énergie et en prot : IGF-1 ∇ (55 %).
Bang <i>et al.</i> , 1994	Suède	3 groupes: (n=6/groupe) - Obèses DNID (3F/3H) - Obèses en bonne santé (4F/2H) - Non obèses (4F/2H)		4 jours de jeûne	Les sujets sont leurs propres témoins	4 j	Après 4 j, ∇ [IGF-1] de 37 % chez non obèses (p<0,001), de 23% (p<0,05) chez obèses et pas d'effet chez obèses DNID
Riedel <i>et al.</i> , 1994	Allemagne	n= 10 H 29,8 et 27,8 ans	5 normo-pondéraux 5 obèses	4 jours de jeûne	régime habituel	4 jours (crossover)	IGF-1 n'est pas modifié après 4 j de jeûne ni chez les sujets normo-pondéraux, ni chez les sujets obèses. Rq : IGF"binding capacity" augmenté chez les sujets normo-pondéraux après 4 j de jeûne
Bereket <i>et al.</i> , 1996	USA	n=17	6F/11H IMC = 24 ±0,8 kg/m ²	IGF-1 mesuré après 12 h de jeûne ou 4 h après petit déjeuner			Pas de différence de [IGF-1] entre les 2 états

Auteur	Pays	Sujets	Etat	Intervention	Témoins	Durée	Résultat IGF-1
Maccario <i>et al.</i> , 2001	Allemagne	34 H/F	9 sujets obèses 15 témoins normopondx 10 patients hypopituitaires avec déficience en GH	Jeûne de 36 h		36 h	[IGF-1] du groupe obèse et du groupe témoin ne sont pas différentes avant le jeûne. ↘ [IGF-1] de 12 % (p<0,001) dans le groupe témoin, non significatif dans le groupe OB Nb : résultats concernant le groupe déficient en GH ne sont pas retranscrits
Chen <i>et al.</i> , 2005	Danemark	n= 17 9H/8F 34 ans	bonne santé poids normal	Jeûne pendant 72 h	les sujets sont leurs propres témoins	3 jours	↘ [IGF-1] significative à la fin du 3ème jour ↘ [IGF-1] libre et d'IGF-1 « bioactif » dès le matin du 2 ^{ème} j
Etudes sur la restriction calorique							
Musey <i>et al.</i> , 1993	USA	16 F	obèses en bonne santé	Apport alimentaire = besoin pendant 6 j puis 1/ RC pendant 14 j : - jeûne ou - régime hypocalorique (6,25 kcal/kg soit entre 480 et 600 kcal/j) : enrichi soit en prot (65 %), lipides (70 %) ou CHO (85 %) 2/ 4 j retour à apport énergétique		14 j	↘ poids de 6-8% en 14 j (faibles différences entre groupes non sign) ↘ [IGF-1] pendant la phase de RC (avec jeûne (- 47 %) et régime enrichi en lipides (- 34 %) et régime enrichi en CHO (-39 %)) Pas de modification d'IGF-1 pour le régime hypocal-hyperprot par rapport aux 2 autres (- 3 % après 2 semaines) Corrélation significative avec le bilan azoté.
Smith <i>et al.</i> , 1995	USA	16 adultes (22-40 ans) 14 enfants (8-11 ans)	bonne santé	- soit RC de 50% (de 35 kcal/kg pc à 17,5 kcal/kg pc chez les adultes et de 70 kcal/kg à 35 kcal/kg chez les enfants) - soit restriction protéique (de 1 g/kg pc à 0,66 g/kg pc)		6 j	↘ [IGF-1] de 13 % chez adultes et de 24 % enfants pour RC ↘ [IGF-1] de 10 % pour restriction protéique chez les adultes. Chez les enfants, pas de diminution d'IGF-1 en moyenne, mais diminution chez 4 enfants/6. 2 enfants chez qui pas de diminution ont [IGF-1] initialement basse (< IC 90 %). Perte de poids de environ 1,7 kg chez les adultes et de 1 kg chez les enfants pendant la RC

Auteur	Pays	Sujets	Etat	Intervention	Témoins	Durée	Résultat IGF-1
							Perte de poids de environ 0,5 kg chez les adultes subissant la restriction protéique.
Rasmussen <i>et al.</i> , 2006	Danemark	n= 16 3H/13F 30 ans	6 sujets obèses 5 sujets surpoids (ex-obèses)	VLCD (400 kcal env)	5 sujets normopondéraux	4j	Pas d'effet du régime VLCD sur [IGF-1]
Rasmussen <i>et al.</i> , 1995	Danemark	n= 16	6 sujets obèses 5 sujets obèses après perte de poids 5 sujets normopondx	VLCD		4 j	
Gama <i>et al.</i> , 1990	Royaume-Uni	n=7	sujets obèses (4F/3M)	VLCD , 445 kcal/j dont 50 g de protéines, 45 g de CHO et 7,2 g de lipides		3 semaines	Pas de modification de [IGF-1] au cours des 3 semaines de VLCD Diminution du poids d'environ 5 kg soit environ 5 % du poids initial
Wabitsch <i>et al.</i> , 1996	Allemagne	n=73	Adolescentes obèses IMC = 31,1±3,8 kg/m ²	Restriction calorique à environ 1000 kcal/j Programme d'activité physique d'une à 2 heure par jour		6 semaines	⊘ [IGF-1] de 25 %

Auteur	Pays	Sujets	Etat	Intervention	Témoins	Durée	Résultat IGF-1
De Pergola <i>et al.</i> , 1998	Italie	n=21 F 18-48 ans	non diabétiques, non ménopausées, surpoids ou obésité (IMC = 39 kg/m ² en moy ; > 28 kg/m ²)	VLCD : 318 kcal/j, dont 40 g protéines, 35 g CHO, 2 g lipides	les sujets sont leurs propres témoins	3 semaines	Avant le traitement : [IGF-1] inversement associée au tissu adipeux viscéral (p< 0,005) et non à la masse grasse totale. VLCD → ∇ IMC (p<0,001) et ∇ [IGF-1] de 30 %
Rarick <i>et al.</i> , 2007	USA	n= 29 H	bonne santé 73-86 kg	4 jours de base pour un groupe de sédentaire (SED) et 3 groupes avec exercice d'endurance de 6 mois (FIT) les 4 groupes augmentent de 1000 kcal leur dépense énergétique: - SED: pas de déficit calorique et prot = 0,9 g/kg - FIT1: pas de déficit calorique et prot = 0,9 g/kg - FIT2: déficit calorique = 1000kcal et prot = 0,9 g/kg - FIT3: déficit calorique = 1000kcal et prot = 1,8 g/kg		7 jours (intervention) (après 4 jours de baseline)	∇ [IGF-1] sign aux jours 11 et 12 par rapport à t0 dans les groupes FIT 1 et FIT 2 → pas d'effet de l'équilibre énergétique (diminution similaire) ∇ [IGF-1] sign aux jours 11 et 12 par rapport à t0 dans les groupes FIT 2 et FIT 3 → pas d'effet de l'apport protéique (diminution similaire) ∇ [IGF-1] sign à partir du jour 6 par rapport à t0 dans les groupes SED et FIT 1 : → pas d'effet du niveau d'activité physique de base) (diminution similaire)
Fontana <i>et al.</i> , 2008	USA	n= 46 17H/29F moy= 57 ans	surpoids AET t0 ≈ 2500 kcal/j (dont 24 % de protéines)	CR = -20% de l'AET (soit 500 kcal) EX= + 20 % dépense énergétique (soit 500 kcal)	HL = healthy lifestyle	1 an	Perte de poids de 8 kg chez CR, 6,6 kg chez EX après 1 an Pas d'effet des 2 interventions sur IGF-1 les auteurs attribuent l'absence d'effet sur IGF-1 à un apport prot initial élevé. Rem : Données complémentaires dans Racette <i>et al.</i> , 2006
		n=6	volontaires sains	diminution de l'apport prot de 1,67 à 0,95 g/kgPC/j dans cadre de CR de 20 %		3 sem	∇ [IGF-1] de 25% (p= 0,01) Absence d'effet observé dans la première étude pourrait être liée à un apport trop élevé d'après les auteurs

Auteur	Pays	Sujets	Etat	Intervention	Témoins	Durée	Résultat IGF-1
Lien 2009	USA	n=27 11H/16F âge med = 51 ans	obèses 63 % afro- américains	Programme de perte de poids (RC et ↗ dépense énergétique)		6 mois	Perte de poids d'env 6 kg Reprise de poids 6 mois après l'intervention Nut = 2,5 kg ↗ [IGF-1] par rapport au début de 12% au bout de 6 mois d'intervention (p=0,024) et de 36 % au cours des 6 mois suivant la fin de l'intervention Nut. Pas de données sur l'AET
Dall'Aglio 2002	Italie	n = 42	Obèses IMC = 37,4± 0,98 kg/m ²	Low calorie diet : 500 kcal en moins que les besoins		6 mois	Perte de poids de 11,5 ±0,6 kg (12 % du poids initial). ↗ [IGF-1] de 34,5 ng/mL. NB : p value et valeurs initiales et finales d'IGF-1 non précisées
Redman <i>et al.</i> , 2010	USA	46 25-50 20h/23f	surpoids en bonne santé	4 groupes: - témoin - RC de 25%, - RC de 12,5% + 12,5% de dépense énergétique supp - régime basse calorie (LCD = 890 kcal/j)	groupe témoin	24 sem (= 6 mois)	↗ [IGF-1] de 10 % pour LCD (p<0,05) et de 19% dans le groupe CR+EX (p<0,001) Pas de données sur l'AET des autres groupes que LCD Pas de données sur AET initial ↗ GH dans les 2 groupes concernés par ↗ de [IGF-1]

Auteur	Pays	Sujets	Etat	Intervention	Témoins	Durée	Résultat IGF-1
Belobradji c <i>et al.</i> , 2010	Dane- mark	n= 76 H 51 ans	Obèses (IMC = 33 kg/m ² en moy)	RC dans les 2 groupes (de 2500 à 1650 kcal) Apport protéique de base : 115 g/j env Apport glucides de base : de 240 à 250 g/j 2 groupes : High prot HP : prot = 33 % de l'AET; glucides = 37 % AET; lipides = 27 % AET High glucides HC : prot = 21 % de l'AET; glucides = 51 % AET; lipides = 26 % AET		12 sem	Perte de poids d'env 10 % dans les 2 groupes ↗ [IGF-1] par rapport t0 de 23 % dans le groupe HP et de 18 % pour le groupe HC.
Ben Ounis <i>et al.</i> , 2010	Tunisie	n=28 13 ans	Obèses 7G/7F	RC (d'env 3000 à 2500 kcal) + modification des apports en lipides (de 40 à 30 % env) et glucides (de 44 à 55 % env) + exercice (90 min 4 fois par sem	pas de modif° régime ni activité physique (1 h/sem)	8 sem	↘ [IGF-1] dans le groupe expérimental de 17 % (p< 0,01)
Etudes de supplémentation énergétique							
Forbes <i>et al.</i> , 1989	USA	13 18-41 F	bonne santé	Régime de base pour répondre au besoin énergétique : - 15 % Prot, 35-40 % lipides et 45-50 % CHO supplément énergétique (1200-1600 kcal): - 6 % Prot, 45-50 % lipides et 45-50 % CHO	les sujets sont leurs propres témoins	3 sem	- prise de poids: 3,1 - 5,6 kg - ↗ [IGF-1] de 21 % par rapport t0 (p<0,03)
Lopez- Jaramillo <i>et al.</i> , 1992	Equate ur	n=36	AET = 57% ANC (RDA) Apport prot = 68 %ANC (RDA)	3 groupes : - supplément énergétique de 862 kcal/j dont 17,3 g de protéines végétales - supplément énergétique de 860 kcal/j dont 18,2 g de protéines animales - boisson placebo (5 kcal/j)		14 jours	↗ [IGF-1] dans les 2 groupes recevant le supplément énergétique (+ 31 % dans le groupe protéines végétales ; + 43 % dans le groupe protéines animales) Pas de modification dans le groupe placebo

Auteur	Pays	Sujets	Etat	Intervention	Témoins	Durée	Résultat IGF-1
Bos <i>et al.</i> , 2001	France	n=35 H/F	17 PAD supplémentés 6 PAD non supplémentés 12 adultes en bonne santé témoins (29 ans)	Supplémentation : 400 kcal dont 30 g de prot (laitières), 50 g CHO; 9 g lipides, minéraux et vitamines Avant la supplémentation : énergie = 1360 kcal, dt 12 % protéines Jeunes sujets en bonne santé : 1800 kcal, dt 12 % prot		10 jours	Augmentation de l'AET de 32 % et de l'apport protéique de 65 % dans le groupe de PAD supplémentées. Pas de modification de [IGF-1] par rapport au début dans les différents groupes
Ballard <i>et al.</i> , 2005	USA	N=51 28H/23F 18-25 ans	bonne santé AET avant intervention 2000 kcal/j env	2 groupes recevant un supplément apportant 280 kcal/j: -Prot: 84 g prot + 42 g CHO + 3 g Lip; Apport prot total = 2,2 g/kg pc/j - CHO: 140 g CHO; Apport prot total = 1,1 g/kg pc/j		6 mois	Evolution d'IGF-1 différente entre les groupes
Woodside <i>et al.</i> , 2006	UK	n= 10 F 33 ans (23-50)	2 F méno, 3 sous pilule, 1 THS	4 barres énergétiques = 470 kcal, apportant 18 g de prot et 80 mg de phytoestrogènes (issus de soja et graines de lin)		phase 1 : une seule prise phase 2 : 7j	phase 1 : pas d'effet sur [IGF-1] phase 2: ↑ [IGF-1] de 71% (p<0,05)

Tableau 11 : Etudes relatives à l'effet de l'apport protéique, de différents types de protéines et de certains acides aminés sur la concentration sanguine d'IGF-1

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	Etat	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
Sukumar <i>et al.</i> , 2011	USA	47	58	F	ménopausées	Restriction calorique de 15 à 18 % pendant 1 an avec 2 niveaux d'apport protéique : HP : 24 % AET soit 86g/j (n=26) NP : 18 % AET soit 60 g/j (n=21) HP : conseils pour augmenter l'apport protéique + supplément à base de protéines de lactosérum		1 an	Augmentation d'IGF-1 de 20 % dans le groupe HP; pas de modification dans le groupe NP. IGF-1 sign supérieur dans le groupe HP par rapport à NP après 1 an. Perte de poids similaire dans les deux groupes : - 6 % ou - 7% Apport en produits laitiers, viande (et tendance oeuf) supérieur dans le groupe HP.	
McLaughlin <i>et al.</i> , 2011	USA	70	40-80 ans	F	ménopausées majoritairement en surpoids (85 % env) Pas d'info sur conso de base	au moins 2 produits à base de tomate/j représentant env 29 g de lycopène /j	les sujets sont leurs propres témoins	10 sem	Pas d'effet sur IGF-1 (p= 0,19)	Apport énergétique/protéique de base inconnu. Apport énergétique lié à l'intervention non mentionné Pas de groupe témoin
	USA	70	40-80 ans	F	ménopausées majoritairement en surpoids (85 % env) Pas d'info sur conso de base	env 40 g de matière protéique de soja (contenant des isoF) NB : 50 g prévus non atteints	les sujets sont leurs propres témoins	10 sem	Augmentation de 17 % d'IGF-1 (p<0,001)	

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	Etat	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
Teas <i>et al.</i> , 2011	USA	30	55-65	F	ménopausées, dt 11 ayant survécu à un cancer du sein	isolat de protéine de soja : 67 g de protéines, 85 mg de génistéine, 50 mg daidzéine, 8 mg de glycitéine	algue alaria esculenta (L.) + isolat de protéines de soja	1 sem crossover	Augmentation de 25 % de IGF-1 dans le groupe prot soja. Augmentation de 15 % dans le groupe soja+algue	
Chevalley <i>et al.</i> , 2010	Suisse	45	80	F	fracture de la hanche récente ostéoporose	3 groupes d'intervention reçoivent des suppléments isocaloriques - 20 g de caséines - 20 g de protéines de lactosérum - 15 g de prot de lactoS+ 5 g d'acides aminés indispensables Les suppléments contiennent aussi 550 mg Ca+ 500 IU Vit D Compensation de l'apport protéique, insuffisant chez ces personnes	groupe ne souhaitant pas recevoir de supplément	4 semaines	Augmentation d'IGF-1 dans les 3 groupes supplémentés (entre 50 et 65 %). Pas de différence entre les groupes supplémentés. Augmentation d'IGF-1 au cours des 7 premiers jours seulement, puis stabilisation	
Hunt <i>et al.</i> , 2009	USA	27	50-69	F	bonne santé ménopausées AET : 2300 kcal	4 groupes : LCLP : low Ca (675 mg/j), low prot (10 % AET) LCHP : low Ca(675 mg/j) high prot (20 % AET) HCLP : high Ca (1510 mg/j) low prot (10 % AET) HCHP : high Ca (1510 mg/j) high prot (20 %	2x2 cross over design	7 sem chacun	Après 7 semaines : Effet prot (p= 0,003) IGF-1 plus élevé dans les groupes high prot par rapport aux groupes low prot. Pas d'effet de l'apport calcique sur IGF-1.	Pour augmenter calcium : augmentation de la consommation de lait à 500-600 mL/j Pour augmenter prot : viande (et lait)

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	Etat	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
						AET)				
Fontana <i>et al.</i> , 2008	USA	46	En moy = 57	17H/29F	surpoids en bonne santé AET au début de l'étude = env 2500 kcal (dont 24 % de protéines)	CR = -20% de l'apport énergétique (soit 500 kcal) EX= + 20 % dépense énergétique (soit 500 kcal)	HL = healthy lifestyle	1 an	Perte de poids de 8 kg chez CR, 6,6 chez EX après 1 an Pas d'effet des 2 types d'intervention sur IGF-1	Données complémentaires dans Racette et al, 2006 les auteurs attribuent l'absence d'effet sur IGF-1 à un apport prot initial élevé.
	USA	6			volontaires sains	diminution de l'apport prot de 1,67 à 0,95 g/kgPC/j dans cadre de CR de 20%		3 sem	Diminution d'IGF-1 de 25% (p= 0,01)	Absence d'effet observé dans la première étude pourrait être liée à un apport trop élevé d'après les auteurs
Alemaný <i>et al.</i> , 2008	USA	34	24	H	militaires	-RC (1550 kcal env.) + activité physique intense (4000 kcal env.) + 4h de sommeil par nuit - apport protéique: 0,5 g/kgPC ou 0,9 g/kgPC		8 j	Diminution d'environ 50% d'IGF-1 dans les 2 groupes pendant les 4 premiers jours: pas d'effet de l'apport protéique diminution entre le 4è et 8è jours seulement pour le groupe 0,5g/kgPC	Compo protéines ajoutées: 58% de protéines laitières et 42% de protéines de soja Perte de poids similaire dans les 2 groupes: -3 kg

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	Etat	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
Arciero <i>et al.</i> , 2008	USA	24	40-55	H/F	obèses (IMC = 32 kg/m ²) AET initial : env 2000-2200 kcal, dont 15 à 17 % de prot	3 groupes : HPex High prot (40 % AET)+ exercice (n=8) Mild prot (25 % AET)+ Ex (n=8) HPNex :High prot (40% AET) (n=8)		3 mois	↗ [IGF-1] dans les 2 groupes recevant 40 % de prot (+ 15 % dans groupe HPEx (p<0,05; et + 23 % dans groupe HP sans exercice (p<0,05). Pas d'augmentation dans le groupe à 25 % prot. NB : AET sign diminué de 15 et 20 % dans ces 2 groupes.	
Rodondi <i>et al.</i> , 2008	Suisse	n=47	66-105	H/F	Personnes âgées fragiles hospitalisées Malnutrition : albumine < 35 g/L Apport énergétique : env 1230 kcal/j Apport protéique : 77 g/kg pc/j	Supplément de 20 g de protéines et acides aminés indispensables (15 g prot + 5 g aai) + calcium 550 mg avec ou sans ajout de 30 mg/jzinc		4 semaines	↗ [IGF-1] dans les 2 groupes mais ↗ plus rapide dans le groupe supplémenté en zinc. Après 4 semaines, plus de différence entre les groupes. (augmentation d'environ 40 %)	
Ormsbee 2007	USA	10	24	H	bonne santé apport énergétique avant intervention 2300 kcal env apport prot = 0,8g/kgPC (73 g/j)	3 groupes isocalorique (2800 kcal) + 500 kcal de dépense énergétique, en crossover: - 0,6 g/kgPC (soit 50g/j) protéines (laitières) - 1,2 g/kgPC (100 g) - 2,3 g/kgPC (200 g)		6 j	↘ (p=0,002) [IGF-1] pour les 3 groupes - 0,6 g/kgPC (soit 50g/j): -22% - 1,2 g/kgPC (soit 100 g): -12% - 2,3 g/kgPC (soit 200 g): -17% évolution non différente entre les 3 groupes	Composition protéique non détaillée

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	Etat	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
Willoughby et al., 2007	USA	n=19	19	H		<ul style="list-style-type: none"> - soit 40 g de protéines + 12 g d'acides aminés/j (n=10) - soit 40 g de dextrose/j (n= 9) En 2 prises : 1h avant et 1h après exercice physique. Suppléments isocaloriques. Apports nutritionnels non différents par ailleurs. Apport prot supérieur à 2g/kg pc/j		10 semaines	Après 10 semaines, [IGF-1] augmenté dans les 2 groupes par rapport à semaine 0 (de env 28 % dans le groupe prot, de env 12 % dans le groupe dextrose). Après 10 semaines, [IGF-1] sign supérieure dans le groupe supplémenté en protéines par rapport au groupe supplémenté en dextrose	
Rarick 2007	USA	29		H	bonne santé 73-86 kg	4 jours de base pour un groupe de sédentaire (SED) et 3 groupes avec exercice d'endurance de 6 mois (FIT) les 4 groupes augmentent de 1000 kcal leur dépense énergétique: - SED: pas de déficit calorique et prot = 0,9 g/kg - FIT1: pas de déficit calorique et prot = 0,9 g/kg - FIT2: déficit calorique = 1000kcal et prot = 0,9 g/kg - FIT3: déficit calorique = 1000kcal et prot = 1,8 g/kg		7 jours (intervention) (après 4 jours de base)	<ul style="list-style-type: none"> ↘ significative d'IGF-1 aux jours 11 et 12 par rapport au début (baseline) dans les groupes FIT 1 et FIT 2 (pas d'effet de l'équilibre énergétique) (diminution similaire) ↘ significative d'IGF-1 aux jours 11 et 12 par rapport au début (baseline) dans les groupes FIT 2 et FIT 3 (pas d'effet de l'apport protéique) (diminution similaire) ↘ significative d'IGF-1 à partir du jour 6 par rapport au début (baseline) dans les groupes SED et FIT 1 (pas d'effet du niveau 	

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	Etat	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
									d'activité physique de base) (diminution similaire)	
Ballard <i>et al.</i> , 2005	USA	51	18-25	28H/23F	bonne santé apport énergétique avant intervention 2000 kcal env	2 groupes recevant un supplément apportant 280 kcal/j: -Prot: 84 g prot + 42 g CHO + 3 g Lip; Apport prot total = 2,2 g/kg pc/j - CHO: 140 g CHO; Apport prot total = 1,1 g/kg pc/j		6 mois	Évolution d'IGF-1 différente entre les groupes	Analyses rapportées insuffisantes pour conclure davantage

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	Etat	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
Arjmandi <i>et al.</i> , 2005	USA	62	53-56	F	ménopausées sans THS	Supplément de: 232 kcal 25 g prot de soja (dont 60 mg isoF) 4,4 g lipides 25 g CHO	Supplément de: 454 kcal 25 g prot (hors soja) 6 g lipides 77 g CHO	1 an	Diminution de l'AET (-13%) pour le groupe supplément soja Augmentation de l'AET (+17%) pour le groupe témoin Augmentation de IGF-1 (+26%) pour le groupe soja Augmentation de IGF-1 (+13%) pour le groupe témoin p<0,05	IGF-1 différent entre les 2 groupes avant intervention mais non significativement différent après 1 an d'intervention Régime témoin peu caractérisé
Gann <i>et al.</i> , 2005	USA	154	32-34	F	non ménopausées	40 g de protéines de soja contenant 88 mg isoF (54 mg génistéine, 26,4 mg de daïdzéine, 3,6 mg glycitéine)	40 g de protéines de soja sans isoF	3 mois	Pas d'effet sur la concentration sanguine d'IGF-1 dans aucun des 2 groupes	
Arjmandi 2004	USA	135	55,8	64H/71F	ostéoarthrite	supplément dont 40 g de protéines de soja (dt 88 mg isof + 1400 mg Ca+200 IU vit D)	40 g de protéines lactiques (dont 1400 mg Ca+200 IU vitD)	3 mois	↗ d'IGF-1 de 26 % dans le groupe prot soja Augmentation de 13 % dans le groupe prot lait	
Arjmandi <i>et al.</i> , 2003	USA	42	62	F	ménopausées obèses, avec ou sans THS	supplément dont 40 g de protéines de soja (dt 88 mg isof + 1400 mg Ca+200 IU vit D)	40 g de protéines lactiques (dont 1400 mg Ca+200 IU vit D)	3 mois	↗ d'IGF-1 de 68 % dans le groupe prot soja Augmentation de 36 % dans le groupe prot lait Chez femmes sans THS uniquement : pas d'augmentation dans groupe prot lait; augmentation de 95 % ans le groupe prot soja	

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	Etat	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
Adams <i>et al.</i> , 2003	USA	150	50-80	H/F	85% hommes	Supplément de 40 g protéines de soja contenant 82,8 mg d'isoF de soja (45,6 mg génistéine, 31,7 mg de daïdzéine, 5,5 mg glycitéine)	Supplément de 40 g protéines de soja sans isoF (3 mg)	12 mois	↗ modeste mais significative d'IGF-1 dans les deux groupes combinés (de 4 à 8 % selon les groupes); Pas d'effet de la consommation d'isoflavones sur IGF-1	
Khalil <i>et al.</i> , 2002	USA	46	60 ans	H	bonne santé	40 g de prot de soja apportant 88 mg d'isoF sous la forme d'une boisson apportant 1400 mg de ca et 5 µg vit D	40 g de protéines laitières (caséines et lactoS) sous la forme d'une boisson apportant 1400 mg de ca et 5 µg vit D	3 mois	Après 3 mois : modification d'IGF-1 dans groupe prot soja sign supérieure (p<0,01) au groupe prot lait. Augmentation d'IGF-1 dans le groupe soja (env + 65 %) par rapport au début est sign (p<0,0001). Elle ne l'est pas dans le groupe prot lait (+ 15 % env).	
Hoppe 2009b	Danemark	57	8	g	bonne santé	2 groupes : 42 g caséines versus 10,5 g de protéines de lactosérum apportées par 540 mL de boissons à base de lait		7 j	IGF-1 sign ↗ de 15 % dans le groupe caséine (p< 0,0001), pas de modification dans le groupe lactosérum IGF-1 sign différent (environ 23 %) entre les deux groupes après 7 jours. NB : ↗ de l'apport protéique de 17 % dans le groupe lactosérum, et de 51 % dans le groupe caséine	

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	Etat	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
Castaneda <i>et al.</i> , 2000	USA	12	66-79	F	Agées, bonne santé	0,45 g de protéines/kg PC/j ou 0,92 g de protéines/kg PC/j Apport énergétique d'origine non protéique : 65 % CHO ; 35 % lipides. AET calculé sur la base équation de Harris-Benedict, entre 1800 et 1900 kcal/j en moy	les sujets sont leurs propres témoins	10 sem	<p>↘ de 30 % d'IGF-1 dans le groupe à 0,45 g.kg PC/j</p> <p>↗ de 20 % d'IGF-1 dans le groupe à 0,45 g.kg PC/j</p> <p>↗ AET de 15 % dans le groupe à 0,45 g/kg pc/j et de 3 % env dans le groupe à 0,92 g/kg pc.</p>	
Hurson <i>et al.</i> 1995	USA	45	67-82 ans	H	âgés	30 g/j d'aspartate d'arginine soit 17 g/j d'arginine dans du sirop (n=15)	Placebo (sirop sans arginine) (n=30)	14 jours	[IGF-1] supérieure de 45 % dans le groupe recevant arginine par rapport au groupe témoin	
Smith 1995	USA	30	Adultes Ados		Bonne santé	Soit RC de 50% (ie 35 cal/kgPC pour les adultes et 17,5 cal/kgPC) soit restriction protéique (passage de 1 g/kgPC à 0,66 g/kgPC)		6j	<p>↘ [IGF-1] chez adultes et ado pour RC</p> <p>↘ [IGF-1] chez adultes pour restriction protéique</p>	
Clemmons 1985	USA	6	22-31 ans	3H/3F	bonne santé normo pondéraux	2 séquences de jeûne pendant 5 jours puis réalimentation (0,48 g/kg pc/j prot ; 35 kcal/kg pc) pendant 9 jours : - 80 % de l'apport azoté = acides aminés indispensables (240 % des besoins)		5 jours jeûne puis 9 jours de réalimentation	<p>5 jours de jeûne → ↘ IGF-1 de 60 % et 54 % dans les 2 groupes. (p< 0,001) environ.</p> <p>Réalimentation avec AA indispensables → ↗ IGF-1 de 110 % env après 9 jours.</p>	

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	Etat	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
						- 80 % de l'apport azoté = acides aminés non indispensables (84 % des besoins)			Réalimentation déficiente en AA indispensables → 7 de 55 %. IGF-1 après 9 j sign plus élevé dans groupe AAind (p<0,05)	
Forbes <i>et al.</i> , 2011	Canada	14	25 ans	H	Bonne santé	3 groupes : - Placebo 0,075 g/kg pc arginine 0,15 g/kg pc		Entre 30 et 180 minutes	Pas de modification de [IGF-1] dans aucun groupe	
Blazejewski <i>et al.</i> , 2009	France	23		H	Bonne santé	- 30 g d'aspartate d'arginine		21 j	↘ [IGF-1] entre jours 1 et 21	
Fayh <i>et al.</i> , 2007	Portugal	17		M		- 7g de L-arginine n = 10	Placebo n= 7	7 jours	Pas de modification de [IGF-1] dans aucun groupe	

Tableau 12 : Etudes relatives à l'effet des produits dérivés du soja et des isoflavones sur la concentration sanguine d'IGF-1

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	État	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
Vrieling <i>et al.</i> , 2008	Pays-Bas	34	59	F	ménopausées	84 mg/j d'isoflavones issues du trèfle des prés (50 mg de biochanine, 16 mg de formonoméline, 8 mg de génistéine, 5 mg de daidzéine) sous forme de comprimé	placebo	8 sem cross over	pas d'effet sur la concentration sanguine d'IGF-1, qui n'est pas différente entre les groupes après 8 sem	
Vrieling <i>et al.</i> , 2007	Pays-bas	37	60	H	haut risque de cancer colorectal	84 mg/j d'isoflavones issues du trèfle des prés (50 mg de biochanine, 16 mg de formonoméline, 8 mg de génistéine, 5 mg de daidzéine) sous forme de comprimé	placebo	8 semaines cross over	pas d'effet sur la concentration sanguine d'IGF-1, qui n'est pas différente entre les groupes après 8 sem	
Marini <i>et al.</i> , 2007		389	54	F	femmes ménopausées présentant une ostéopénie	54 mg génistéine	placebo	24 mois	IGF-1 significativement plus élevée de 11 % dans le groupe génistéine par rapport au groupe placebo après 24 mois	
Woodside <i>et al.</i> , 2006	UK	10	33 (23-50)	F	2 ménopausées, 3 sous pilule, 1 THS	4 barres énergétiques = 470 kcal, apportant 18 g de prot et 80 mg de phytoestrogènes (issus de soja et graines de lin)		phase 1 : 4 barres phase 2 : 4 barres / 7j	phase 1 : pas d'effet sur IGF-1 phase 2: augmentation d'IGF-1 de 71% (p<0,05)	effet des phytoestrogènes ne peut être isolé de l'apport supplémentaire d'autres facteurs nut (prot, énergie)
Maskarinec <i>et al.</i> , 2005	Hawai	196		F	non ménopausée	2 portions de soja (ou aliments à base de soja)	alimentation standard	2 ans	Pas d'effet de la consommation de soja ou produits à base de soja	pas d'info sur l'apport énergétique
Gann <i>et al.</i> , 2005	USA	154	32-34	F	non ménopausées	40 g de protéines de soja contenant 88 mf isoF (54 mg génistéine, 26,4 mg de daidzéine, 3,6 mg glycitéine)	40 g de protéines de soja sans isoF	3 mois	Pas d'effet sur la concentration sanguine d'IGF-1 dans aucun des 2 groupes	

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	État	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
Campbell <i>et al.</i> , 2004	UK	23		F	16 F ménopausées	86 mg isoF de trèfle des prés/j (50 mg biochanine, 16 mg formononetine, 8 mg genisteine, 10 mg daidzeine)	placebo	1 mois	Pas de modification d'IGF-1 par rapport au début de l'étude	
					7 non ménopausées	86 mg isoF de trèfle des prés/j (50 mg biochanine, 16 mg formononetine, 8 mg genisteine, 10 mg daidzeine)	placebo	1 mois	Pas d'effet du traitement sur IGF-1	
Adams <i>et al.</i> , 2003	USA	150	50-80	H/F	85% hommes	Supplément de 40 g protéines de soja contenant 82,8 mg d'isoF de soja (45,6 mg génistéine, 31,7 mg de daïdzéine, 5,5 mg glycitéine)	Supplément de 40 g protéines de soja sans isoF (3 mg)	12 mois	↗ modeste mais significative d'IGF-1 dans les deux groupes combinés (de 4 à 8 % selon les groupes); Pas d'effet de la consommation d'isoflavones sur IGF-1	
Wangen <i>et al.</i> , 2000	USA	31			17 ménopausées	3 groupes recevant un isolat de protéines de soja : sans isoF (8 mg/j) low isoF (65 mg/j) high isoF (130 mg/j) Prot = 63 g (méno) de prot		3 semaines en cross over	IGF-1 ↗ dans les groupes recevant 8 ou 65 mg d'isoF (18 et 24 %) tandis qu'IGF-1 n'augmentent pas dans grpe à 130 mg	
					14 non ménopausées	3 groupes recevant un isolat de protéines de soja : sans isoF low isoF high isoF Prot = 53 g de prot		3 semaines en cross over	IGF-1 + élevée dans le grpe recevant 65 mg/j par rapport au grpe à 130 mg/j, dans la phase périovulatoire uniquement	

Tableau 13 : Etudes relatives à des interventions diverses sur la concentration sanguine d'IGF-1 (modifications de régimes alimentaires, programmes nutritionnels, aliments ou alimentaires étudiés de façon isolée)

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	État de santé	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
Sturgeon <i>et al.</i> , 2011	USA	48		F	ménopausées	7,5 g de graine de lin pendant 6 sem, puis 15g pendant 6 sem		6 + 6 sem	Pas d'effet de la supplémentat° sur [IGF-1]	
McLaughlin <i>et al.</i> , 2011	USA	70	40-80	F	ménopausées majoritairement en surpoids (85 % env) Pas d'info sur conso de base	au moins 2 produits à base de tomate/j représentant env 29 g de lycopène /j	les sujets sont leurs propres témoins	10 sem	Pas d'effet sur IGF-1 (p= 0,19)	Apport énergétique/protéique de base inconnu Apport énergétique lié à l'intervention non mentionné
Floods <i>et al.</i> , 2008	USA	750	60	H/F	ablation de polypes adénomateux coliques	Conseils nutritionnels pour atteindre une alimentation hypolipidique (=20% AET), riche en fibres (= 18g/1000kcal) et en fruits et légumes (5 à 8 /j)	simples conseils nutritionnels pour la population générale	4 ans	Pas de différence d'évolution entre les 2 groupes ↘ [IGF-1] dans les 2 groupes au cours du temps	Objectifs nutritionnels quasiment atteints pour les lipides (22%) et atteints pour les fibres La diminution de la concentration sanguine d'IGF-1 en 4 ans est attribuée à l'âge diminution d'IGF-1 avec l'âge retrouvé dans Morimoto <i>et al.</i> , 2005
Harber 2005	USA	8	29	H/F	bonne santé BMI = 24	Passage d'un régime à 60 % de CHO/30 % lipides/10 % prot (Western diet) à un régime à 5 % CHO, 60 % lipides, 35 % prot.	les sujets sont leurs propres témoins	7 jours	Pas de modification d'IGF-1 total après 7 jours, ni de modification de GH. ↘ de 30 % d'IGF-1 libre (p=0,002) + diminution d'IGFBP-3 ↗ de l'expression musculaire d'IGF-1 (x	

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	État de santé	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
									2, p= 0,05)	
Lavigne et al., 2004	USA	31	30	F	non ménopausées	30 g d'alcool pendant 3 cycles ou 0 g/j	Cross-over	3 cycles	<p>↘ d'IGF-1 de 9,5 % de la concentration sanguine d'IGF-1 dans le groupe consommant alcool par rapport au groupe n'en consommant pas (p<0,001)</p> <p>IGF-1 ↗ au cours du cycle menstruel (0,004).</p> <p>Pas d'interaction significative entre consommation d'alcool et cycle</p>	Pas d'information concernant l'AET
Stolzenberg-Solomon et al., 2004	USA	42	19-56	H	bonne santé	Régime expérimental : lipides : 19 % CHO : 67 % fibres : 61 g prot : 130 g/j Ca : 1473 mg/j Zc 10 mg/j	Régime témoin: lipides : 40 % CHO : 45 % fibres : 28 g prot : 117 g/j Ca : 878 mg/j Zc : 7 mg/j	10 sem cross over	IGF-1 augmenté de 10 ng/mL dans le groupe consommant le régime expérimental par rapport au groupe témoin (p=0,03). Pas de différence dans IGF-1. Effet limité aux sujets consommant le régime témoin après le régime expérimental	Les auteurs estiment qu'il n'est pas possible de conclure
Kaaks 2003	Italy	99	?	F	ménopausées. Concentration sanguine de testostérone élevée	Modification du régime alimentaire : 250 kcal en moins dans le groupe exp vs témoin diminution des apports en prot	Régime usuel	18 sem	<p>↘ du poids dans le groupe expérimental (-1,62 kg/m² BMI; p<0,0001)</p> <p>Pas d'effet sur IGF-1, mais [GH] augmentée (+ 54 %) mais non</p>	<p>Sensibilité à l'insuline améliorée. Insuline = régulateur clé des IGF-1</p> <p>La diminution d'IGF-1 et IGF-1R généralement</p>

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	État de santé	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
						animal (29 vs 60 %) et lipides animal (28 vs 43 %), diminution des conso de sucres simples (34 vs 44%), augmentation fibres (35 vs 23 g/j), isoflavonoides (40 mg vs 2 mg/j) + 1,7 produit soja/j+ graines de lin+ algues+ céréales brutes + légumes+ oméga 3			significatif en raison de grande variabilité ↗ IGFBP-1 et 2 . Pas d'effet sur IGFBP-3	observée après restriction énergie ou protéines liée à résistance du foie à GH qui elle est augmentée (Thissen, 1994) Diminution de testostérone et E2 du même ordre de grandeur que la différence moyenne entre les concentrations des femmes qui ont développé un cancer et celles qui n'en développent pas
Ngo <i>et al.</i> , 2002	USA	14	60	H	surpoids	Repas à volonté contenant moins de 10 % de lipides, 15-20 % de protéines et 70-75 % de glucides + Programme d'activité physique		11 jours	↘ [IGF-1] d'environ 20 % après 11 jours	Pas d'information sur évolution du poids et de la prise alimentaire totale

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	État de santé	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
Volek <i>et al.</i> , 2002	USA	20	36	H	bonne santé normopondéraux	12 sujets Énergie : 2540 kcal Glucides : 8 % AET Lip: 61 % AET Prot : 30 % AET	8 sujets Énergie : 1950 kcal Glu : 58 % AET Lip: 26 % AET Prot : 16 % AET	6 semaines	Aucun effet de cette modification du régime sur les différentes hormones, dont IGF-1 NB : Pas de modification de l'apport énergétique ni de l'activité physique au cours du traitement NB : Diminution du poids d'environ 2,2 kg (p<0,05) kg au cours des 6 semaines dans le groupe expérimental	
Arjmandi <i>et al.</i> , 2002	USA	58		F	ménopausées Pas de traitement hormonal substitutif (THS)	100 g pruneaux	75 g pomme sèche	3 mois	↗ d'IGF-1 dans le groupe recevant les pruneaux uniquement. NB : Apports entre groupe pomme et groupe pruneau sont similaires mais ↗ de l'AET, de l'apport prot et de l'apport en CHO dans le groupe pruneau par rapport à t0	

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	État de santé	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
Remer <i>et al.</i> , 1998	Allemagne	6	24-50	H/F	en bonne santé	<p>4 régimes isocaloriques consommés successivement, dans le même ordre pour tous les sujets :</p> <p>rég 1 : régime usuel, prot = 95 g/j, fruits et légumes = 700 g /j</p> <p>rég 2 : Régime riche en prot, prot = 120 g/j; fruits et lég = 230 g /j)</p> <p>rég 3 : lactovégétarien diet, prot = 49 g/j; fruits et lég = 1610 g /j)</p> <p>rég 4 : répétition régime usuel</p>		5 jours /régime	Pas de différence dans [IGF-1] mesurée le dernier jour des différents régimes	

Auteur	Pays	Nb sujets	Age	Sexe	État de santé	Intervention	Témoin	Durée	Résultat IGF-1	Remarque
Helenius <i>et al.</i> , 1995	Suède	157	46 (35-60)	H	Risque de maladie cardiovasculaire modérément élevé	<p>Conseils nutritionnels (n=40) qui conduisent à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ↗ % prot de 2 % ↘ % lipides de 3,5 % ↗ % CHO de 2,9 % <p>Ou exercice physique (n= 39)</p> <p>Ou conseils nutritionnels + exercice physique (n=39)</p> <ul style="list-style-type: none"> ↘ d'env 222 kcal/j ↗ % prot de 1,2 % ↘ % lipides de 2,7 % 	n=39	6 mois	↗[IGF-1] dans le groupe recevant les conseils nutritionnels uniquement. (modification de l'ordre de 10 µg/L)	Modification des apports nutritionnels de faible amplitude.

Annexe 13 : Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010

Localisation ^a	Homme				Femme			
	Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
	Cas ^e	TSM ^d	Décès ^e	TSM ^d	Cas ^e	TSM ^d	Décès ^e	TSM ^d
Lèvre, cavité orale, pharynx	7900	16.6	2650	5.3	3090	5.4	720	1.1
Oesophage	3170	6.0	2720	5.0	1070	1.5	750	0.9
Estomac	4210	7.1	2840	4.6	2250	2.8	1580	1.7
Colon rectum	21000	36.5	9200	14.1	19000	24.5	8200	8.3
Foie ^f	5900	10.9			1750	2.4		
Pancréas ^f	5300	9.5			4840	6.3		
Larynx	2710	5.5	890	1.7	500	0.9	140	0.2
Poumon	27000	51.9	21000	38.6	10000	17.8	7700	12.1
Mélanome de la peau ^b	3870	8.2	870	1.6	4380	8.8	700	1.0
Sein					52500	100.0	11500	16.2
Col de l'utérus ^c					2820	6.4	940	1.6
Corps de l'utérus ^c					6560	10.6	1900	2.2
Ovaire					4530	7.8	3130	4.1
Prostate	71500	128.8	8790	11.2				
Testicule	2220	7.0	87	0.2				
Vessie	8900	14.6	3510	5.2	1800	2.0	1160	1.0
Rein	7000	13.7	2490	4.0	3510	5.6	1300	1.4
Système nerveux central	2550	6.0	1670	3.6	2020	4.2	1270	2.3
Thyroïde	2180	5.4	150	0.2	6820	16.3	230	0.2
Lymphome Malin Non Hodgkinien	5900	11.8	2010	3.2	4930	8.0	1700	1.8
Maladie de Hodgkin	820	2.3	160	0.3	900	3.0	122	0.2
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	2950	4.9	1560	2.3	2500	3.3	1440	1.4
Leucémie aigue	1840	4.7	1690	2.9	1590	3.7	1450	1.9
Leucémie lymphoïde chronique	2040	3.5	600	0.8	1230	1.6	460	0.4
Tous cancers ^b	203000	381.8	84500	141.8	154500	267.2	62000	77.5

^a Les lymphomes sont exclus des tumeurs solides

^b Les cancers de la peau, autres que les mélanomes, sont exclus.

^c Les parts respectives des décès dus au cancer du col de l'utérus et du corps de l'utérus ont été estimées par une méthode spécifique (Belot & al., RE)

^d Taux Standardisé sur la structure d'âge de la population Mondiale pour 100 000 personnes-années.

^e Principe des arrondis :

- Quand le nombre de cas/décès est compris entre 0 et 5 000, le nombre est arrondi à la dizaine la plus proche.
- Quand le nombre de cas/décès est compris entre 5 000 et 10 000, le nombre est arrondi à la centaine la plus proche.
- Quand le nombre de cas/décès est compris entre 10 000 et plus, le nombre est arrondi par tranche de 500.

^f Les estimations de mortalité ne sont pas présentées en raison de la qualité incertaine des données



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr