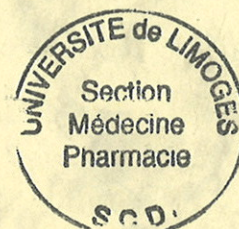


UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE : 2009

THESE N° 3322/1
DEP

ALIMENTATION ET MODULATION DU RISQUE CANCEREUX

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le mardi 30 Juin 2009

par

Emeline JUGIE

Née le 18 Décembre 1985 à Brive-la-Gaillarde



EXAMINATEURS DE THESE

Monsieur Jean-Louis BENEYTOUT, *Professeur des universités*.....PRESIDENT
Madame Catherine FAGNERE, *Maitre de conférences*.....JUGE
Monsieur Jean-Claude DESPORT, *Praticien hospitalier*.....JUGE
Monsieur Younès KHIYATI, *Docteur en Pharmacie*.....JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

ASSESSEURS

Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe

Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE
THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

DESMOULIERES Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy

PHARMACOGNOSIE

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

BATTU Serge

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

**BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES,
INFORMATIQUE**

CLEDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE

DELEBASSEE Sylvie

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

DEMIOT Claire -Elise

PHARMACOLOGIE

DREYFUSS Marie -Françoise

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

FAGNERE Catherine

CHIMIE ORGANIQUE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

JAMBUT Anne - Catherine

CHIMIE THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

LARTIGUE Martine

PHARMACODYNAMIE

LIAGRE Bernard

SCIENCES BIOLOGIQUES

LOTFI Hayat

TOXICOLOGIE

MARION-THORE Sandrine

CHIMIE THERAPEUTIQUE

MARRE-FOURNIER Françoise

BIOCHIMIE

MOREAU Jeanne

IMMUNOLOGIE

POUGET Christelle

**CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA
THERAPEUTIQUE**

ROUSSEAU Annick

BIOMATHEMATIQUES

SIMON Alain

CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE

TROILLAS Patrick

BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
PHARMACEUTIQUE

VIANA Marie - Hélène

PHARMACOTECHNIE

VIGNOLES Philippe

BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean - Michel

ANGLAIS

ATER A MI - TEMPS

GIRY Karine

Sce de Pharmacie Galénique
du (01/09/2009 au 31/08/2009)

REMERCIEMENTS

Monsieur Jean-Louis BENEYTOUT, je vous remercie du grand honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse. Au cours de mes études, vous m'avez transmis, votre intérêt pour la nutrition, et j'ai pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles qui m'inspirent un profond respect et une grande admiration. Vous m'avez accordé une confiante liberté de travail et n'avez cessé de me guider, avec disponibilité, gentillesse et patience, tout au long de ce travail, par vos précieux conseils. Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude, mon estime et mon profond respect.

Madame Catherine FAGNERE, je vous remercie du grand honneur que vous me faites d'accepter d'être membre de mon jury de thèse. J'ai eu l'honneur de recevoir votre enseignement de qualité, transmis avec pédagogie, passion et générosité. Qu'il me soit permis de vous adresser mon admiration et mes remerciements.

Monsieur Jean-Claude DESPORT, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse, ainsi que pour la pertinence de vos remarques et le précieux temps que vous m'avez consacré. Veuillez trouver l'expression ici de ma gratitude et de mon estime.

Monsieur Younes KHIATY, Pharmacien titulaire de la pharmacie du D. Jouy. Je tiens particulièrement à vous remercier du grand honneur que vous me faites d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Au cours de mon stage officinal, vous m'avez accordé, avec simplicité et générosité, votre confiance, vous n'avez cessé avec patience de me soutenir et m'avez transmis l'envie d'exercer. Je souhaite vous exprimer toute ma reconnaissance, et mon respect.

À mes parents, je ne trouverai jamais les mots à la hauteur de votre soutien, de vos sacrifices, de vos encouragements et surtout de votre irremplaçable affection. Vous m'avez inculqué le goût du travail, vous m'avez transmis le sens de la famille et avez fait de moi ce que je suis. Je vous dédie cette thèse, car c'est grâce à vous que je la soutiens aujourd'hui. Soyez certain de toute ma reconnaissance, admiration et affection.

À mon frère, je tiens à te remercier de ta présence qui m'a permis de me ressourcer et de ne pas oublier qui je suis.

À mes grands parents, pour le soutien et l'éternelle affection que vous avez toujours eu à mon égard, je ne serais pas là aujourd'hui sans vous. Je vous adresse toute mon affection.

À mes oncles et tantes, à ma marraine, je tiens à vous exprimer ma reconnaissance.

À Michèle, je tiens à adresser ma reconnaissance pour son aide. À J.-L. NOIZAT et à l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie du D. Jouy pour avoir rendu ces six mois de stage si enrichissants tant en qualités humaines que professionnelles.

À Coralie et à mes amis de fac, particulièrement à Anaïs, Anne, Antoni, Antoine, Delphine, Laure, Magali, Manue, Maylis, À tous ces moments inoubliables. Ces années auraient été bien fades sans vous!

Enfin, à Florent, pour tout ce que tu as su m'apporter pendant ces six années, pour m'avoir épaulé dans mes nombreux moments de doute ... et pour tous nos débats pharmaceutiques utopistes !

Je tiens également à dédier ce travail à mon grand-père et à mon arrière grand-mère.

PLAN

INTRODUCTION

I. LE CANCER : une maladie mondiale

I.1 Épidémiologie du cancer

I.1.1. Les termes de l'épidémiologie du cancer

I.1.1.1 Épidémiologie descriptive

I.1.1.2. Épidémiologie analytique

I.1.2. Le cancer dans le monde

I.1.3. Des disparités

I.1.3.1 Nature des disparités

I.1.3.2. Disparités entre les sexes

I.1.3.3. Disparités en fonction de l'âge

I.1.3.4 Disparités géographiques

I.1.3.5. Intérêts des disparités

I.2 Les causes du cancer

I.2.1. Le cancer : une maladie multifactorielle

I.2.2. Généralités sur l'impact de l'alimentation sur le cancer

I.2.3. Action de l'alimentation sur la phase d'initiation

I.2.3.1. Effet antimutagène

I.2.3.2. Effet antioxydant

I.2.3.3. Effet de protection de l'ADN

I.2.3.4. Impact sur les oncogènes et anti-oncogènes

I.2.3.5. Effet sur le système immunitaire

I.2.4. Action de l'alimentation sur la phase de promotion

I.2.4.1. Perturbation de la transmission des signaux intercellulaires

I.2.4.2. Effet antioxydant

I.2.4.3. Effet sur la prolifération et la différenciation cellulaire

I.2.4.4. Effet anti-inflammatoire

I.2.5. Action de l'alimentation sur les phases de progression et d'invasion

I.2.5.1. Effet sur le système immunitaire

I.2.5.2. Effet sur la production d'enzymes

I.2.5.3 Effet sur l'angiogenèse

I.2.6. Autres actions de l'alimentation

I.2.6.1. Action sur l'apoptose

I.2.6.2. Effets de l'obésité

I.2.6.3. Impact de la restriction énergétique

I.2.7 Conclusion

II. Les certitudes nutritionnelles scientifiques du risque cancéreux

II.1. Les fruits et les légumes

II.1.1. Le constat

- II.1.1.1. Les études épidémiologiques
- II.1.1.2. Hétérogénéité des études
- II.1.1.3. Comparaison de la consommation entre les pays
- II.1.1.4. La consommation en fruits et en légumes en France

II.1.2. Fruits et légumes et diminution du risque cancéreux

- II.1.2.1. Le cancer de l'estomac
- II.1.2.2. Le cancer colorectal
- II.1.2.3. Le cancer de la bouche, de l'œsophage, du pharynx et du larynx
- II.1.2.4. Les cancers du pancréas et du foie
- II.1.2.5. Le cancer du poumon
- II.1.2.6. Les cancers hormono-dépendants
- II.1.2.7. Conclusions

II.1.3. Composition des fruits et des légumes

- II.1.3.1. Micronutriments et micro constituants
- II.1.3.2. Variabilité de composition
- II.1.3.3. Biodisponibilité

II.1.4. Mécanismes d'action

- II.1.4.1. Faible densité énergétique
- II.1.4.2. Fruits et légumes et systèmes enzymatiques de métabolisation
- II.1.4.3. Fruits et légumes et protection de l'ADN
- II.1.4.4. Fruits et légumes, oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur
- II.1.4.5. Fruits et légumes, et prolifération cellulaire
- II.1.4.6. Fruits et légumes, et système immunitaire
- II.1.4.7. Autres hypothèses d'actions des fruits et légumes
- II.1.4.8. Fruits et légumes : une synergie d'action
- II.1.4.9. Fruits et légumes, et les autres aliments

II.1.5. Recommandations

II.2. Le surpoids et l'obésité

II.2.1. Le constat

- II.2.1.1. La situation mondiale
- II.2.1.2. La situation française

II.2.2. Les cancers liés à l'obésité

- II.2.2.1. Le cancer de l'œsophage
- II.2.2.2. Le cancer de l'endomètre
- II.2.2.3. Le cancer du sein
- II.2.2.4. Le cancer du colon
- II.2.2.5. Le cancer du pancréas
- II.2.2.6. Le cancer du rein
- II.2.2.7. Les autres cancers
- II.2.2.8. IMC et risque cancéreux

II.2.2. Les mécanismes pro cancéreux communs à tous ces cancers

- II.2.2.1. Obésité et insulino-résistance
- II.2.2.2. Obésité et hormones sexuelles
- II.2.2.3. Obésité et leptine
- II.2.2.4. Obésité et état inflammatoire

II.2.3. Les mécanismes pro cancéreux propres à chaque type de cancer

- II.2.3.1. Le cancer de l'endomètre
- II.2.3.2. Le cancer du sein
- II.2.3.2. Le cancer du colon
- II.2.3.2. Le cancer de la vésicule biliaire

II.2.3. Les résultats récents

II.2.4. Recommandations

II.3. L'activité physique

II.3.1. Le constat

- II.3.1.1. L'activité physique
- II.3.1.2. Les difficultés d'analyse

II.3.2. Les cancers et l'activité physique

- II.3.2.1. Cancer du colon
- II.3.2.2. Cancer du sein
- II.3.2.3. Les autres cancers

II.3.3. Les mécanismes en jeu

- II.3.3.1. Mécanismes généraux
- II.3.3.2. Mécanismes propres au cancer du colon
- II.3.3.3. Mécanismes propres au cancer du sein
- II.3.3.4. Mécanismes propres aux autres cancers

II.3.4. Recommandations

II.4. L'alcool

II.4.1. Le constat

- II.4.1.1. Evolution de la consommation d'alcool en France
- II.4.1.2. Evolution de certains cancers

II.4.2. Cancers imputables à l'alcool

- II.4.2.1 Cancers des voies aérodigestives supérieures
- II.4.2.2. Cancer du foie
- II.4.2.3 Cancer colorectal
- II.4.2.4. Cancers du sein
- II.4.2.5. Conclusion

II.4.3. Le devenir de l'alcool dans l'organisme

II.4.4. Mécanismes d'actions possibles communs à tous les cancers

- II.4.4.1. Augmentation de l'exposition aux carcinogènes
- II.4.4.2. Induction des enzymes microsomales
- II.4.4.3. Défaillance du système immunitaire

- II.4.4.4. Production de radicaux libres
- II.4.4.5. Production d'acétaldéhyde
- II.4.4.6. Prolifération cellulaire
- III.4.4.7. Relation tabac-alcool
- II.4.4.8. Modification de l'apport alimentaire
- II.4.4.9. Variations de l'absorption et du métabolisme des nutriments
- II.4.4.9. Modification du rapport NAD⁺/NADH

II.4.5. Mécanismes procancéreux propres à chaque type de cancers

- II.4.5.1. Cancer des voies aérodigestives supérieures
- II.4.5.2. Cancer du foie
- II.4.5.3. Cancer colorectal
- II.4.5.4. Cancer du sein

II.4.6. Recommandations

III. Les hypothèses fortes conduisant à des recommandations alimentaires et nutritionnelles générales

III.1 Les viandes et les charcuteries

III.1.1. Le constat

- III.1.1.1. Les études épidémiologiques
- III.1.1.2. Les difficultés d'analyse
- III.1.1.3. La consommation de viande en France

III.1.2. Mécanismes possibles liés aux viandes

- III.1.2.1. Mécanismes communs à tous les cancers
- III.1.2.2. Cancérogenèse colique
- III.1.2.3. Cancérogenèse pancréatique

III.1.3. La cuisson à haute température

- III.1.3.1. Les études épidémiologiques
- III.1.3.2. Les mécanismes en jeu

III.1.4. Les charcuteries

- III.1.4.1. Les études épidémiologiques
- III.1.4.2. La consommation de charcuteries en France
- III.1.4.3. Les mécanismes en jeu

III.1.5. La viande blanche

III.1.6. Les poissons

III.1.7. Recommandations

III.2. Le sel et les aliments conservés par salaison

III.2.1. Le constat

- III.2.1.1. La consommation de sel
- III.2.1.2. Cancer de l'estomac
- III.2.1.3. Cancer rhinopharyngé

III.2.2. Mécanismes possibles

- III.2.2.1. Cancérogenèse gastrique

III.2.2.2. Cancérogenèse rhinopharyngée

III.2.3. Recommandations

III.3. Les apports en graisses

III.3.1. Le constat

III.3.1.1. La consommation de graisses en France

III.3.1.2. Les cancers liés aux graisses

III.3.2.3. Les difficultés d'analyse

III.3.4. Les mécanismes en jeu communs à tous les cancers

III.3.4.1. Conséquences du devenir des acides gras au niveau cellulaire

III.3.4.2. Modulation de l'expression des gènes par les acides gras

III.3.4.3. Actions des acides gras au niveau de la signalisation cellulaire

III.3.3.4. Effets sur l'angiogenèse

III.3.4.5. Autres effets

III.3.5. Les mécanismes en jeu propres à certains cancers

III.3.5.1. Le cancer colorectal

III.3.5.2. Le cancer du sein

III.3.5.3. Le cancer de la prostate

III.3.6. Recommandations

III.4. Les fibres alimentaires

III.4.1. Le constat

III.4.1.1. Les études épidémiologiques

III.4.1.2. Les difficultés d'analyse

III.4.2. Les différentes fibres

III.4.3. Mécanismes possibles

III.4.2.1. Le cancer colorectal

III.4.2.2. Le cancer du sein

III.4.4. Recommandations

III.5. La consommation de café

III.5.1. Le constat

III.5.1.1. Les études épidémiologiques

III.5.2. Les apports nutritionnels du café

III.5.3. Mécanismes possibles

III.5.3.1. Mécanismes en faveur d'un effet pro cancéreux du café

III.5.3.2. Mécanismes en faveur d'un effet anticancéreux du café

III.5.3.3. Le cancer du rein

III.5.4. Recommandations

III.5.5. Le thé

IV. Des hypothèses encore non vérifiées et ne conduisant pas à des recommandations alimentaires et nutritionnelles ni générales, ni spécifiques

IV.1. Les composés alimentaires antioxydants

IV.1.1. Implications des composés antioxydants dans la cancérogenèse

IV.1.2. Définitions des composés antioxydants

IV.1.2.1. Les vitamines antioxydantes

IV.1.2.2. Les minéraux antioxydants

IV.1.2.3. Les microconstituants végétaux antioxydants

IV.1.3. Le constat

IV.1.3.1. Données sur les vitamines antioxydantes

IV.1.3.2. Données sur les minéraux antioxydants

IV.1.3.3. Données sur les microconstituants végétaux antioxydants

IV.1.3.4. Données générales sur les antioxydants

IV.1.3.5. Données sur la supplémentation en antioxydants

IV.1.4. Conclusion

IV.2. Les phyto-œstrogènes

IV.2.1. Définition

IV.2.2. La consommation

IV.2.3. Le constat

IV.2.4. Mécanismes possibles

IV.2.4.1. Action œstrogéniques ou antioestrogénique

IV.2.4.2. Action androgénique

IV.2.4.3. Action au niveau des systèmes enzymatiques de métabolisation

IV.2.4.4. Action antiproliférative

IV.2.4.5. Autres actions des phytoestrogènes

IV.2.5. Conclusion

IV.3. Les folates

IV.3.1. Définitions

IV.3.2. Le constat

IV.3.3. Mécanismes possibles

IV.3.3.1 Mécanismes communs à tous les cancers

IV.3.3.2. Le cancer colorectal

IV.3.3.3. Le cancer du col de l'utérus

IV.3.3.4. Le cancer de l'œsophage

IV.4. Les pré- et pro- biotiques

IV.4.1. Définitions

IV.4.2. Devenir chez l'hôte

IV.4.3. Le constat

IV.4.4. Mécanismes anticancéreux possibles

IV.4.4.1. Mécanismes généraux

IV.4.4.2. Mécanismes du cancer colorectal

IV.4.5. Le calcium

CONCLUSION

INTRODUCTION

Le cancer est un fléau mondial. Tous les pays sont touchés, et la France n'échappe pas à ce lourd constat. Au cours de ces dernières années, une véritable prise de conscience de l'impact des facteurs nutritionnels sur le développement cancéreux a eu lieu. Comme beaucoup d'autres pays industrialisés, la France a donc fait de la politique nutritionnelle une de ses priorités.

En 2001 un premier Plan National de Nutrition Santé PNNS1 (2001-2005) fut lancé avec pour objectif de placer la nutrition au cœur de l'amélioration de l'état de santé de la population. Le premier rapport de 2003 « Alimentation, nutrition et cancer : vérités, hypothèses et idées fausses » s'inscrit dans le cadre des « Synthèses du PNNS ». Elle permet de faire le bilan des connaissances scientifiques entre l'alimentation et le cancer et d'émettre des recommandations nutritionnelles. Depuis le nouveau PNNS2 (2006-2010) à été mis en œuvre pour amplifier les actions du PNNS1. La dernière brochure éditée en 2009 « Nutrition & prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations » est inscrite dans ce second PNNS et est fondée sur le rapport du World Cancer Research Fund (2007) de l'American Institute for Cancer Research.

Le premier rapport de 2003 sert de base au présent manuscrit. Ainsi, les impacts de la nutrition sur le risque cancéreux sont différenciés en certitudes scientifiques, en hypothèses fortes ou en hypothèses à confirmer. Les données en ont été réactualisées, sur la base des derniers résultats scientifiques et recommandations nutritionnelles, mentionnés dans le rapport du WCRF. Ainsi, les aliments sont volontairement considérés comme sains : les effets de divers contaminants alimentaires (pesticides, aflatoxines...) ne seront pas traités.

Après une rapide description de l'épidémie mondiale du cancer et des principaux niveaux d'actions possibles de la nutrition sur le cancer, nous aborderons les quatre grandes certitudes nutritionnelles du risque cancéreux : l'influence des fruits et légumes, l'impact de l'obésité, les effets de l'activité physique et les conséquences de la consommation d'alcool. Ensuite, les hypothèses fortes aboutissant à des recommandations nutritionnelles seront détaillées en commençant par les effets des viandes et charcuteries, puis ceux des aliments conservés par salaison, des graisses, des fibres et en terminant par ceux du café. Enfin, les hypothèses du risque cancéreux n'aboutissant à l'heure actuelle à aucune

recommandation nutritionnelle, par manque de preuves scientifiques, seront décrites :
antioxydants, phytoestrogènes, folates, pré-et pro- biotiques.

I. LE CANCER : UNE MALADIE MONDIALE

I.1 EPIDEMIOLOGIE DU CANCER

Le fardeau du cancer s'alourdit chaque jour davantage comme le confirme des chiffres incontournables : 10 millions de nouveaux cas dans le monde sont recensés chaque année. Aucune région du monde n'est épargnée.

Il existe plusieurs statistiques permettant de mesurer l'impact du cancer dans une communauté donnée.

L'objectif ici n'est pas de dresser une liste exhaustive des incidences et mortalités propres à chaque pays, mais bien de mettre en relation cancer et alimentation.

I.1.1. LES TERMES DE L'EPIDEMIOLOGIE DU CANCER

Il convient de distinguer épidémiologie descriptive et analytique. La première étudie la fréquence des cancers au sein des populations et se base sur l'incidence, la mortalité et la prévalence du cancer. La seconde, grâce à la réalisation d'enquêtes, détermine des facteurs de risques [1].

I.1.1.1 EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

L'incidence correspond au nombre de nouveaux cas recensés, pendant une période donnée, et peut s'exprimer en nombre absolu de cas par an ou en taux, en utilisant l'effectif de la population étudiée [2]. On exprime aussi ce taux pour 100000 personnes par an. L'intérêt de ce dernier est de permettre les comparaisons entre populations.

La mortalité représente, elle, le nombre de décès enregistrés, au sein d'une population donnée, sur une période précise. La mortalité est le produit de l'incidence et de l'issue fatale d'un cancer donné. L'issue fatale représente la probabilité qu'a un individu de décéder du cancer que l'on vient de lui diagnostiquer.

La prévalence se définit comme le nombre total de cas de cancers diagnostiqués et qui sont toujours vivants à un moment précis. Il s'agit donc du nombre d'individus vivants avec un cancer, ou traités pour un cancer, à un instant « *t* ». Ces données sont délicates à recueillir et d'autant plus à exploiter que les pratiques médicales varient entre pays et entre praticiens et

qu'il n'y a pas de consensus réel sur l'expression «vivre avec un cancer». En effet, pour certains auteurs cela entend avoir déjà été diagnostiqué, même s'il y a plusieurs années et que la maladie n'ayant plus d'impact sur l'individu, peut être apparentée à une guérison. Cependant, par compromis, dans la plupart des cas, la prévalence représente le nombre d'individus chez qui a été diagnostiqué un cancer dans les cinq dernières années, la guérison étant mise en parallèle avec la survie à cinq ans [3].

A la différence de la mortalité, l'incidence et la prévalence constituent les indicateurs de morbidité [2].

L'incidence, exprimée en taux, permet de fournir une approximation du risque de développer un cancer dans une population donnée et grâce au taux de mortalité on connaît le risque moyen d'en décéder. L'intérêt des taux standardisés sur l'âge, ou *TSA*, est de tenir compte des différences de répartition des individus par âges au sein des populations comparées [3]. Ceci est indispensable pour annuler le biais que constitue l'âge sur la prévalence du cancer [2] et donc pour comparer les taux entre populations [4]. Par exemple, une population jeune aura une plus faible incidence de cancer qu'une population âgée.

Il existe de nombreuses autres mesures pour analyser les conséquences du cancer, comme les années perdues par personnes qui correspondent au nombre d'années perdues, par rapport à la durée de vie normale, par décès par cancer.

1.1.1.2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE

Il existe différents types d'études analysant l'impact de divers facteurs de risque hypothétiques (agents chimiques, physiques ou biologiques) qui augmentent ou diminuent le nombre de cas de cancers chez les individus exposés au sein d'une population définie [2].

Les études de cohorte sont des études qui comparent la survenue de cancers au sein de deux populations distinctes, où l'une est soumise au facteur de risque supposé, l'autre non. A terme, en comparant le nombre de cas au sein de chaque population, on peut définir l'impact du facteur de risque [2], l'existence d'un effet dose-réponse ou d'un effet de protection [5]. Ces études sont généralement prospectives, c'est-à-dire que les populations sont suivies pendant une longue période, allant de l'exposition au facteur de risque jusqu'au possible développement du cancer [2]. Elles ont pour principales limites la subjectivité des réponses aux auto-questionnaires [6] et le non contrôle de tous les facteurs influençant l'impact de

l'alimentation sur le cancer [5]. De plus, leur coût est élevé comme il faut suivre les sujets sur de longue période. C'est pourquoi elles peuvent également être rétrospectives [2]. Cependant, même si leur coût devient alors réduit, une nouvelle contrainte apparaît, avec le risque d'erreurs de mémoire sur l'exposition antérieure réelle au facteur de risque [6].

Les études cas-témoin consistent, elles, à définir deux groupes de sujets : le groupe de sujets sains, ou de « témoins », et le groupe de sujets malades, c'est-à-dire ici les sujets ayant un cancer et qui constituent le groupe de « cas ». Ce n'est qu'après avoir constitué ces deux groupes qu'il faut évaluer l'impact de certains facteurs de risques, qui ne sont donc pas connus lors de la mise en place de l'enquête [2]. En ce qui nous concerne plus précisément, il s'agit d'étudier les habitudes alimentaires chez des sujets présentant ou non un certain type de cancer [5]. Etant donné qu'il faut analyser l'exposition à certains facteurs de risques passés, ayant influencés la présence ou non d'un cancer au moment de la réalisation de l'enquête, celle-ci est forcément rétrospective [2]. Un des principaux inconvénients de ce type d'études sont les biais existants quant à la réalisation des groupes de cas et de témoins. En effet, un témoin au départ de la constitution de l'enquête peut devenir par la suite un cas, car un cancer lui est alors diagnostiqué. De plus, il peut y avoir des erreurs sur la réelle exposition au facteur de risque et sur sa quantification, comme ces études font appel à la mémoire des sujets. Il y a un risque important de subjectivité pouvant être lié à l'appartenance à un groupe ou à l'autre [6]. Le sujet peut également avoir modifié ses habitudes alimentaires après le diagnostic du cancer, ce qui constitue une nouvelle source d'erreur [5].

Ces deux types d'études ne permettent donc pas d'établir un véritable lien de cause à effet, entre un aliment et un type de cancer à cause des biais existants. C'est pourquoi les essais de prévention constituent l'étape finale de la démarche épidémiologique. Ce type d'essai ne peut être réalisé que lorsque des enquêtes de cohortes et/ou cas-témoins ont permis de faire devenir un facteur de risque supposé, une hypothèse forte. Alors, il est possible au sein d'une population définie, de diminuer/d'augmenter l'exposition à ce facteur alimentaire, en demandant à un groupe de sujet d'adopter une attitude alimentaire donnée, pour montrer que cette augmentation/diminution de l'exposition entraîne un nombre de cas de cancers moindre. La réduction de la fréquence des cancers, prouve un lien causal indiscutable entre cet aliment et type de cancer. Cependant, il existe encore un biais : il est indispensable que les sujets adoptent correctement et sur de longues périodes, les habitudes alimentaires demandées. En outre, ces études peuvent poser des questions éthiques et peuvent donc ne pas être conduites, notamment quand les effets sur la santé peuvent être délétères.

Dans de tels cas, le choix ultime peut alors être une méta analyse. Ceci consiste à regrouper diverses études portant sur l'impact de tel aliment sur un type de cancer donné, et de calculer une moyenne des relations de toutes ces études [5]. Ces méta analyses sont des compléments intéressants mais dépendent de la qualité des études regroupées.

1.1.2.LE CANCER DANS LE MONDE

Les chiffres sont là : durant l'année 2000, au niveau mondial, on dénombrait 10,1 millions de nouveaux cas, 6,2 millions de morts du cancer et de 22,4 millions de personnes vivants avec le cancer. Cela représente une augmentation d'environ 19% de l'incidence et de 18% de la mortalité depuis 1990 [3]. En réalité, il s'agit d'estimations car moins de 20% de la population mondiale était en 2000 couverte par un registre du cancer, moins de 30% par un registre de décès et ces registres sont quasiment absents de certaines régions du monde, comme le continent Africain [7].

Les incidences les plus fortes se retrouvent pour (exception faite du cancer de la peau type mélanome) le cancer du poumon (12,3 % du nombre total de cancer) puis du sein (10,4%) et du colon-rectum (9,4%).

Les mortalités les plus élevées entre cancers se retrouvent pour le cancer du poumon (17,8% de tous les décès par cancer), de l'estomac (10,4%) et du foie (8,8%) [3].

La figure 1 montre l'incidence et la mortalité des cancers les plus répandus, par sites cancéreux et par sexe, en 2000.

En 2006 en Europe, on estimait à 3,2 millions le nombre de nouveaux cas, dont 53% surviennent chez les hommes. Le cancer le plus fréquent chez les femmes est le cancer du sein suivi par les cancers colorectaux. Chez les hommes, les cancers de la prostate et des poumons restent largement dominants.

Pour la même année, en Europe, 1,7 millions de décès par cancer ont été recensés avec toujours un impact plus marqué chez les hommes (56% des décès par cancer se retrouvent chez les hommes) [8].

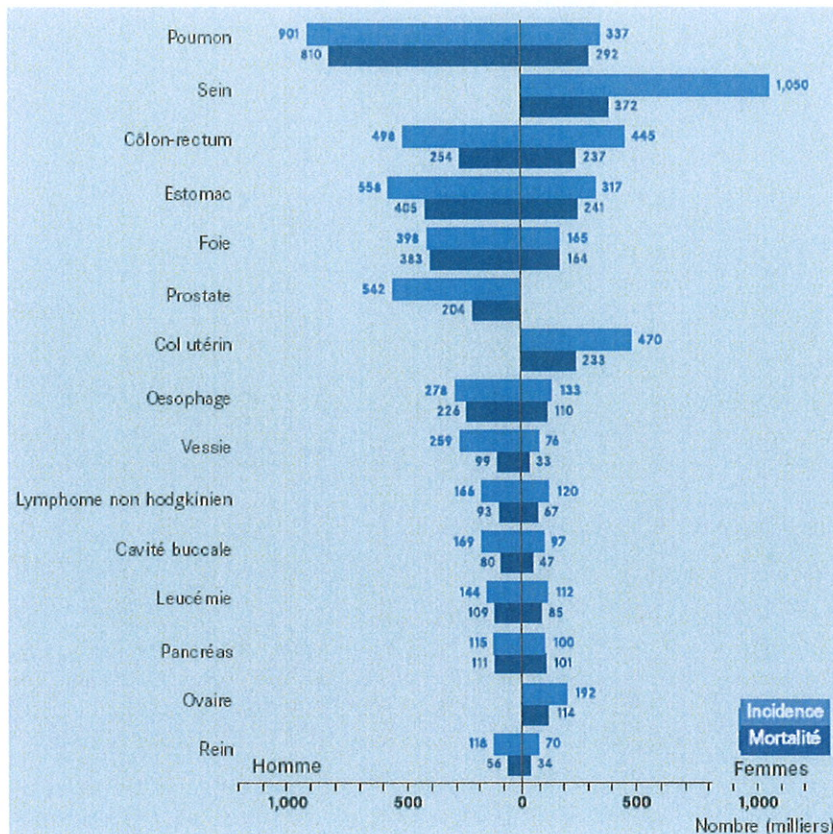


Figure 1 - Incidence et mortalité mondiales des cancers les plus fréquents, en 2000 [3].

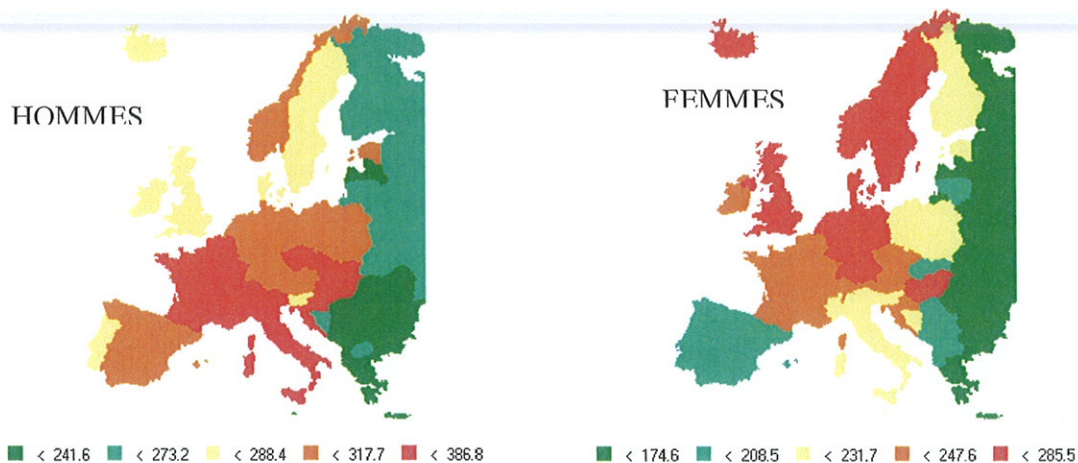


Figure 2 et 3— Incidence globale des cancers masculins et féminins en Europe, sauf carcinomes cutanés [13].

En 2005, en France, 320 000 nouveaux cas ont été enregistrés au total [9] avec pour cancers prépondérants les cancers du sein, de la prostate, du poumon, du colon-rectum et des voies aérodigestives supérieures (lèvres, pharynx, larynx et œsophage) [10]. Ces chiffres sont des estimations obtenues à partir des registres français qui ne couvrent que 14% de la

population [11]. L'incidence a quasiment doublée entre 1980 et 2005, passant de 168 850 à 319 380 cas estimés [9]. Cette évolution s'explique presque par l'augmentation, à eux seuls, des taux de cancers du sein et de la prostate [10].

Il est important de remarquer qu'en Europe, c'est en France qu'il y a un des plus fort taux d'incidence des cancers masculins ; le taux d'incidence des cancers chez les femmes françaises se situant dans la moyenne européenne [12]. Les figures précédentes 2 et 3 représentent les incidences du cancer, toutes localisations cumulées sauf les carcinomes cutanées, par pays européens.

Malgré une incidence croissante, l'évolution de la mortalité diverge [14] puisque globalement la mortalité par cancer diminue de -1% par an [9] en sachant que la mortalité masculine diminue plus fortement que celle des femmes françaises [15].

En France, le cancer constitue la première cause de décès chez les hommes et la seconde chez les femmes, après les maladies cardiovasculaires. Chez les hommes, le cancer du poumon reste de loin le plus meurtrier alors que chez la femme il s'agit toujours du cancer du sein [11]. Cependant, la mortalité féminine du cancer du poumon augmente de façon inquiétante : le taux annuel moyen d'évolution de cette mortalité chez les femmes est de 4,2 entre 2000 et 2005 alors que chez les hommes ce taux est de -1,7 [9].

Les estimations actuelles tablent sur une augmentation de l'incidence de 50% pour atteindre 15 millions de nouveaux cas mondiaux en 2020 [3]. Cette évolution est directement liée à la croissance et au vieillissement de la population. La mortalité, elle, commence à décroître dans les pays occidentaux, pour plusieurs raisons, comme notamment une prévention et un dépistage renforcés et une prise en charge de plus en plus précoce, mais qui sont non suffisants pour justifier cette baisse. En effet, elle s'explique également par une diminution de l'incidence des cancers de mauvais pronostic (comme le cancer de l'estomac, ORL ...) alors que les cancers de meilleur pronostic sont en explosion (cancer du sein, de la prostate...) [14].

I.1.3. DES DISPARITES

I.1.3.1 NATURE DES DISPARITES

Il existe des disparités en fonction du sexe, de l'âge et des régions concernées.

1.1.3.2.DISPARITES ENTRE LES SEXES

En ce qui concerne la répartition entre les sexes, les exemples le plus caractéristiques sont la prédominance au niveau mondial du cancer du poumon chez les hommes et du sein chez les femmes. Ces différences sont surtout liées aux différences d'exposition aux agents déclencheurs plutôt qu'aux prédispositions génétiques [3].

En France, incidence et mortalité sont prépondérantes chez les hommes avec respectivement 1.6 et 2.2 de sex ratio hommes /femmes en 2000 [1]. Ainsi, la probabilité de développer un cancer pour un homme français est de un sur deux alors que pour les femmes la probabilité est de un sur trois [16]. La mortalité est plus importante chez l'homme car il y a une prédominance des cancers à mauvais pronostic comme celui du poumon [17]. Ainsi, la mortalité masculine française reste parmi les plus importantes d'Europe [10].

Certains cancers ont cependant, comme le cancer colorectal, une incidence indifférente du sexe [3].

1.1.3.3.DISPARITES EN FONCTION DE L'AGE

L'incidence des cancers reste faible jusqu'à 30 ans, malgré un pic à 4 ans, puis s'en suit une augmentation croissante avec l'âge [17].

Les cancers de l'enfant et de l'adolescent présentent des localisations spécifiques vis-à-vis des localisations observées à l'âge adulte, puisque les cancers les plus fréquents sont des leucémies, des tumeurs cérébrales et des lymphomes, qui sont d'ailleurs de bon pronostic.

Chez les adultes, l'incidence et la mortalité évoluent en parallèle : augmentation à partir de 30 ans, puis diminution après 80 ans [4]. Ainsi, en France, en 2001 dans la tranche d'âge 50-64 ans, 48% des décès étaient dus à une tumeur maligne [12]. C'est après 65 ans que, respectivement, 2 /3 et 3/4 des décès par cancer chez les hommes et les femmes sont recensés [1].

1.1.3.4 DISPARITES GEOGRAPHIQUES

L'épidémiologie descriptive permet de mettre en avant des différences de distributions des principaux types de cancers entre les régions du monde, décrits par la figure 4 suivante.

Il convient de différencier les pays en développement et les pays développés ou « occidentalisés » (Amérique du Nord, Europe du Nord, Europe de l'Ouest, Océanie).

Dans les régions « occidentalisées » un modèle similaire d'incidence des cancers est applicable. Ainsi, les cancers des poumons, du sein et de la prostate prédominent (la seule déviation étant l'impact du mélanome en Océanie) et le taux de cancer de l'estomac est en déclin [16].

Par contre, ce modèle d'incidence n'est plus applicable pour les pays en développement où, d'ailleurs, aucun modèle n'est partagé. En effet, il s'agit plutôt de modèles applicables par régions du monde : en Europe de l'Est le cancer de l'estomac est prépondérant ; le cancer de la cavité buccale domine en Asie Centrale ; en Afrique du Nord et pour l'Ouest de l'Asie c'est le cancer de la vessie qui domine ; en Afrique sub-saharienne le cancer du foie est un problème majeur. L'incidence du cancer du col utérin est très élevée dans la plupart de ces pays [3].

Le seul point commun entre ces deux catégories de pays reste l'incidence majeure du cancer du sein.

Au sein des pays européens, il est intéressant de remarquer que l'Espagne et l'Italie ont les taux les plus bas pour l'incidence des cancers du sein et de la prostate, cancers majeurs des pays développés.

Il y a deux différences marquantes pour la France. La première est un taux élevé des cancers de la bouche et du pharynx par rapport aux autres pays Européens [16]. La deuxième, est la distribution géographique de la mortalité avec une surmortalité dans les régions du nord de la France, par rapport à la moyenne nationale, alors que les régions du sud de la France présentent, elles, une mortalité inférieure à la moyenne, comme le montre la figure 5.

Cependant, ces répartitions géographiques évoluent, particulièrement chez les hommes. En effet, alors que la sous-mortalité masculine observée dans le sud de la France, a tendance à laisser place à des taux de mortalités comparables à la moyenne nationale, l'Alsace ou la Bretagne voient leurs taux de mortalité des deux sexes réduire. Enfin, un nouveau bassin de surmortalité semble se dessiner de la Champagne-Ardenne à l'Auvergne, à la fois pour les hommes et pour les femmes [18].

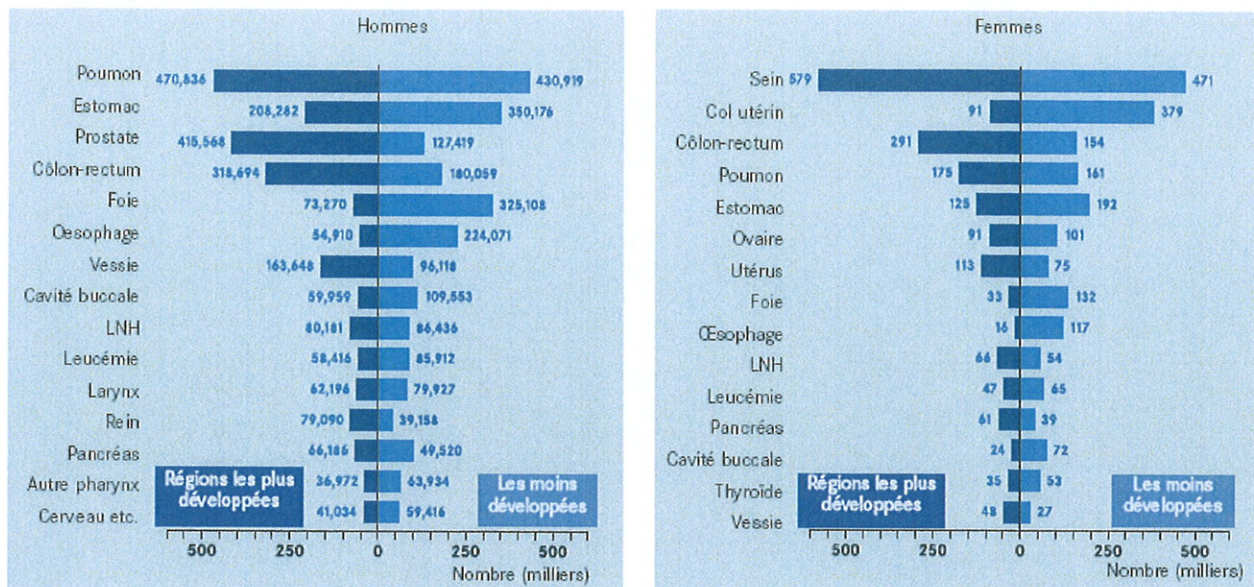


Figure 4 – Comparaison des incidences en 2000 des cancers les plus fréquents entre les pays plus développés et les moins développés. LNH : lymphomes non hodgkiniens [3].

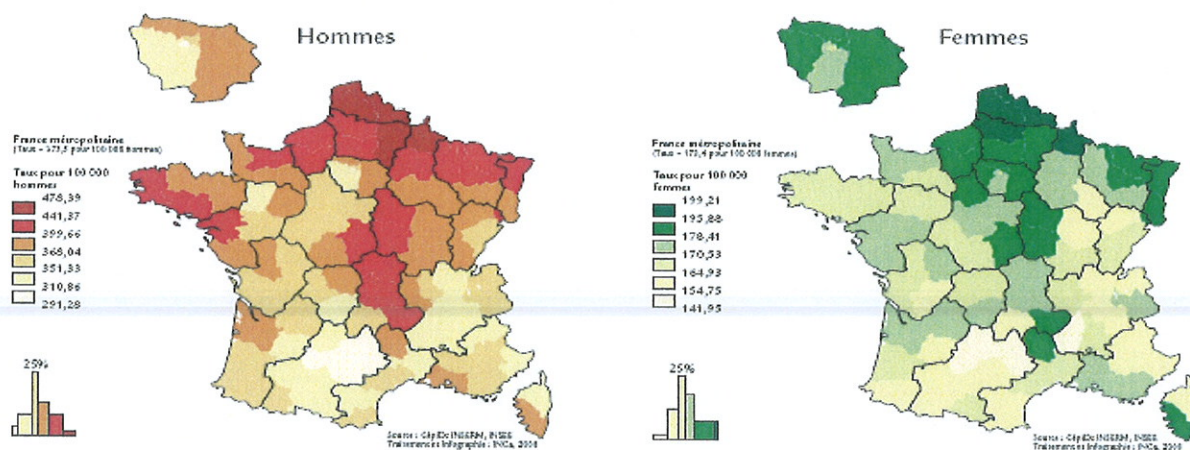


Figure 5 – Taux standardisé de mortalité par cancer en France métropolitaine, à l'échelle départementale (2002-2004) [18].

1.1.3.5. INTERETS DES DISPARITES

L'étude de la distribution des cancers est le point de départ d'une meilleure compréhension de la maladie en s'attachant aux facteurs de risques et non plus seulement au déterminisme génétique.

Les disparités sexuelles sont intéressantes car permettent de montrer des expositions variables aux facteurs de risques.

Par exemple, l'augmentation du taux de cancer des poumons féminins depuis les années 1980 s'explique par l'augmentation de la prévalence du tabagisme chez les femmes. En effet, la consommation masculine de cigarette a été en augmentation de 1925 à 1975, date à laquelle la diminution de la consommation s'est amorcée, alors que les femmes en ont consommé 7 fois plus entre 1950 et 2000 [11]. Or, les courbes entre la consommation de tabac et l'incidence du cancer du poumon sont décalées de 10 à 20 ans [15]. La mortalité par cancer du poumon est ainsi devenue la troisième cause de décès féminins par cancer [19]. Aujourd'hui le taux de mortalité féminine par cancer du poumon équivaut à celle des hommes dans les années 1950 [11], ce qui suggère une modification du sex ratio, de 5 hommes pour une femme en l'an 2000, dans les décennies à venir [1]. Il faut donc s'attendre à une épidémie prochaine, comme aux Etats-Unis où la mortalité féminine par cancer du poumon est devenue identique à celle par cancer du sein [4].

Il est de même intéressant de comparer les habitudes alimentaires entre les deux sexes pour mieux comprendre l'impact de certains aliments. Par exemple, l'étude SU.VI.MAX, décrite ultérieurement, qui consistait à supplémenter en vitamines pendant 8 ans des volontaires sains, a ouvert la porte sur des habitudes alimentaires différentes entre hommes et femmes. En effet, cette étude a montré une réduction de 31% du risque de cancer chez les hommes supplémentés en antioxydants alors que chez les femmes la supplémentation n'a pas eu de réel impact. Ceci fut expliqué par une consommation féminine en fruits et en légumes déjà bien supérieure à celle des hommes, qui en tant que « sous-consommateurs » étaient plus sensibles à l'impact des antioxydants en capsules [20].

Les disparités géographiques permettent d'étudier différents facteurs de risques supposés en fonction du type de cancer prédominant [3]. L'épidémiologie descriptive ouvre ainsi la porte à de nombreuses hypothèses étiologiques du cancer, qui seront l'objet d'enquêtes constituant l'épidémiologie analytique [2]. C'est ainsi que des parallélismes entre certains cancers et certains aliments ont été suspectés puis démontrés. Par exemple, le déclin depuis 1950 du taux de cancer de l'estomac en Europe de l'Ouest est lié à la lutte contre l'infection par *Helicobacter pylori* mais aussi au développement de l'usage du réfrigérateur qui a réduit la consommation des conserves salées et a permis d'adopter une alimentation plus riche en fruits et légumes [21]. Ce cancer est toujours important en Asie, en Amérique centrale et du Sud, en Europe de l'Est et dans quelques pays de l'Europe du Sud [22] car l'infection par cette bactérie est plus fréquente, le niveau de vie est plus bas, la consommation en fruits et légumes plus faible alors que le sel est très utilisé comme conservateur [21].

La distribution du cancer s'explique donc par des influences différentes de facteurs de risques particuliers et ne se limitent pas aux caractéristiques génétiques des communautés. Pour preuve, les populations migrantes, originaires des pays en développement, qui ont adopté un mode de vie « occidentalisé », présentent les mêmes incidences que les pays d'accueils. Ceci est démontré par exemple par le suivi du taux de cancer de l'estomac lors de migrations des Japonais vers le Etats-Unis : alors que ce cancer est majeur au Japon, en deux générations, l'incidence de ce cancer chez les immigrants est similaire à celle du pays hôte [3].

Les fortes incidences des cancers hormonaux dépendants (cancer du sein ou de la prostate) dans les pays occidentalisés par rapport aux pays en développement, pose la question de l'existence d'habitudes alimentaires favorisant le survenue de tels cancer : alimentation riche en graisses, pauvre en fibres

Ainsi, en analysant les habitudes alimentaires des pays à forte et faible incidences des cancers, on pourrait cibler des facteurs de risques alimentaires et des facteurs protecteurs de façon à lutter contre ce fléau mondial. Il serait également intéressant de comprendre si un aliment est en lui-même pro ou anti cancéreux ou si l'action se limite à un type de cancer précis. On pourrait également analyser si l'impact de l'adoption de cette alimentation protectrice vis-à-vis du cancer serait comparable à l'effet d'une alimentation inchangée, supplémentée en nutriments protecteurs.

1.2 LES CAUSES DU CANCER

1.2.1. LE CANCER : UNE MALADIE MULTIFACTORIELLE

Le cancer est un phénomène multifactoriel car il existe de nombreux facteurs qui participent à sa survenue. Les causes connues du cancer proviennent à la fois de l'étude du développement d'un cancer chez l'homme et aussi des tests, en laboratoire, d'exposition des animaux aux cancérogènes [3]. Ainsi, nous pouvons distinguer les causes endogènes (anomalie génétique héréditaire responsables des cancers « familiaux », inflammation, stress oxydatif, ...), des causes exogènes du cancer²². Le tabac, responsable de 20% des morts par cancer, les radiations, les aflatoxines et les autres contaminants alimentaires, les substances chimiques industrielles, certaines molécules médicamenteuses et le rôle de diverses infections bactériennes ou virales (comme, par exemple, le virus du papillome humain pour le cancer du col de l'utérus), causant eux aussi environ 20% des cancers, sont certainement les cancérogènes externes les mieux connues. Cependant, certains facteurs apparaissent comme de plus en plus importants dans le développement tumoral comme le mode de vie, l'activité physique, l'alcool ou l'alimentation [3].

L'objectif n'étant pas ici de détailler précisément toutes les étiologies du cancer, seuls les différents impacts possibles de la nutrition seront rapidement décrits.

Il semble important de définir préalablement les notions d'oncogènes et de proto-oncogènes.

Un oncogène, provenant de la transformation d'un proto-oncogène, est un gène dont la fonction est activée lors d'un cancer. Les proto-oncogènes jouent des rôles physiologiques importants en ce qui concerne le contrôle de la signalisation de la prolifération, la différenciation, la motilité et la survie cellulaire. Les oncogènes, codent pour des protéines à expression excessive et dérégulée qui incitent à la prolifération et/ou à la survie cellulaire¹. C'est l'exemple d'ERBB2 dans le cancer du sein avancé [3]. Une centaine d'oncogènes ont été identifiés.

Les gènes suppresseur de tumeurs ou anti-oncogènes ont pour rôle de réguler négativement la croissance cellulaire. Ils agissent en contrôlant la réparation de l'ADN ou la prolifération de la cellule [22]. On parle de perte de fonction de la protéine codée par ce gène quand il devient inactivé et que le frein sur le cycle cellulaire ne s'exerce donc plus [1]. Il y a

donc perte d'une propriété fonctionnelle indispensable à une prolifération cellulaire normale [3]. Il s'agit par exemple du gène p53. Une trentaine de gènes suppresseurs de tumeurs sont aujourd'hui connus [22].

1.2.2. GENERALITES SUR L'IMPACT DE L'ALIMENTATION SUR LE CANCER

L'alimentation agit par trois mécanismes différents sur le cancer. Tout d'abord l'aliment intervient grâce aux nutriments qu'il contient et qui peuvent d'ailleurs subir des modifications en fonction de son processus de préparation. Ensuite, les habitudes alimentaires influent sur la cancérogenèse et ce de façon maximale quand elles sont monotones et répétées. Enfin, l'alimentation influe sur le poids, ce qui module des facteurs endogènes.

L'aliment en lui-même va avoir un effet variable en fonction de la quantité ingérée, de la biodisponibilité de l'aliment, de sa métabolisation et des interactions avec les autres aliments et avec l'organisme. Il faut également tenir compte de variabilités individuelles qui modulent la réponse de l'organisme à l'absorption de l'aliment : état de santé général, prédispositions génétiques, antécédents familiaux, environnement... . Enfin, selon le stade du cancer l'aliment interviendra de façons différentes.

L'impact de la nutrition sur le cancer ne se limite pas à l'effet cancérogène de certains contaminants alimentaires (qui ne sont d'ailleurs pas abordés) car elle peut ainsi interagir aux différentes étapes de la cancérogenèse [16].

1.2.3. ACTION DE L'ALIMENTATION SUR LA PHASE D'INITIATION

Un cancer provient d'une seule cellule somatique dont la croissance cellulaire est devenue incontrôlée. Cette perte de régulation est due à des modifications génétiques touchant les gènes centraux du processus cellulaire : les oncogènes et les anti-oncogènes [1]. Cet état « initié » est irréversible mais non suffisant au développement tumoral [22]. Une cellule transformée présente deux caractéristiques : elle est devenue immortelle et il y a eu perte de l'homéostasie, c'est-à-dire de l'équilibre entre la prolifération cellulaire et la destruction cellulaire [2].

En ce qui concerne les effets protecteurs sur la phase d'initiation de la cancérogenèse, l'alimentation peut intervenir par un effet antimutagène ou antioxydant, mais influe aussi sur

la protection de l'ADN et sur les capacités de défenses de l'hôte. L'action néfaste de l'alimentation peut, elle, venir de procancérogènes contenus dans des aliments sains, de l'activation des oncogènes et/ou de l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs.

1.2.3.1. EFFET ANTIMUTAGENE

L'alimentation module l'expression des enzymes du métabolisme de phases I et II, responsables de l'activation des procancérogènes à l'origine d'altérations de l'ADN. Les enzymes de phase I permettent de rendre les molécules plus hydrosolubles, pour que les enzymes de phases II puissent les éliminer par conjugaisons [2] (aux molécules de glutathion, glucose, acétyle ... [3]). Les enzymes de phase I vont oxyder les substances mais ceci peut aboutir, comme dans le cas des cancérogènes les plus toxiques, à la formation de molécules électrophiles [23]. Ces cancérogènes activés vont réagir directement avec l'ADN, principalement par liaisons covalentes. Ce cancérogène lié à l'ADN constitue des lésions appelées « adduits » de l'ADN [3]. On assiste donc à une activation métabolique, indispensable à l'exercice de la génotoxicité des cancérogènes chimiques. Ce phénomène d'activation par les enzymes de la phase I est connu pour les aflatoxines, les amines aromatiques, les halogénures de vinyles, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les N-nitrosamines.

En fait, c'est l'équilibre, entre les capacités enzymatiques de métabolisation et d'élimination, qui régit le devenir de la substance dans l'organisme et donc son pouvoir cancérogène [23]. Il existe des variabilités individuelles au niveau de cet équilibre car les enzymes de phases I et II existent sous différentes isoformes héréditaires, d'activités variables. C'est l'addition d'une activité enzymatique de phase I importante à une activité de phase II faible, qui amène à un risque élevé de cancers lors d'exposition à ces procancérogènes [2].

Les nutriments induisant la synthèse des enzymes de phase II sont donc particulièrement intéressants, pour mieux éliminer les carcinogènes activés. Il s'agit de chémoprotecteurs tels que les flavonoïdes ou les antioxydants à fonction phénol [24].

On sait, par les études comparant l'activité de ces enzymes en fonction de l'alimentation [2], que les microconstituants des fruits et des légumes, les vitamines et les minéraux peuvent inhiber ou activer ces enzymes [23]. Il en ressort qu'une alimentation de type japonaise ou méditerranéenne amène à un métabolisme de phase I réduit alors que celui

de phase II est augmenté, ce qui globalement diminue donc le potentiel génotoxique des cancérigènes [2].

Lors de génotypes enzymatiques prédisposant à certains cancers, l'impact de l'alimentation sur ces enzymes s'avère d'autant plus important, de manière à éviter le procancérigène, voire en essayant de compenser ce génotype défavorable. Ainsi, les sujets ayant des déficits en glutathion-S-transférases sont plus sensibles à l'action des hydrocarbures aromatiques polycycliques et des nitrosamines, favorisant le cancer colorectal. Il est cependant possible d'induire l'action de l'enzyme en consommant des isothiocyanates provenant des glucosinolates présents dans les crucifères [22].

1.2.3.2. EFFET ANTIOXYDANT

Certains nutriments jouent des rôles fondamentaux pour lutter contre les phénomènes d'oxydation liés aux radicaux libres. Les substances actives de l'oxygène sont non seulement de véritables inducteurs d'altérations génomiques, mais participent également à la promotion tumorale [23]. Les agents antioxydants de notre alimentation, comme la vitamine E ou la vitamine C, sont donc des nutriments protecteurs vis-à-vis du processus tumoral. De même, tous les nutriments nécessaires à l'action des enzymes détoxifiant les radicaux libres, ont un caractère anticancéreux [22].

1.2.3.3. EFFET DE PROTECTION DE L'ADN

L'impact de l'alimentation sur la sauvegarde de l'intégrité du génome passe notamment par un effet sur les systèmes de réparation de l'ADN. En ce qui concerne la réparation fautive de l'ADN, il apparaît que les inhibiteurs des protéases du soja sont capables de diminuer ce mécanisme de réparation qui laisse persister des erreurs au sein du génome [23]. Au contraire, il semble que, lors d'études *in vitro*, le sélénium favorise indirectement le mécanisme d'excision des bases.

De plus, certaines études suggèrent que le statut nutritionnel influe sur les capacités de réparation cellulaire. En effet, d'après des études observationnelles, la dénutrition semble affaiblir les systèmes de réparation.

D'autres données prouvent que certains constituants alimentaires modifient le taux de lésions de l'ADN. Par exemple, une étude chez des volontaires sains, a montré qu'une

consommation importante en jus de légumes riches en lycopène était associée à une diminution significative du taux de lésions de l'ADN des cellules épithéliales pulmonaires. Un autre essai, comparant le taux de ruptures simples brin au sein des cellules de la muqueuse colorectale, a mis en évidence qu'il était significativement plus bas chez des personnes au régime végétarien que chez les grands consommateurs de viande [22].

1.2.3.4. IMPACT SUR LES ONCOGENES ET ANTI-ONCOGENES

Il semble que des nutriments présents dans les fruits et les légumes puissent moduler l'activation des oncogènes et l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs [23].

1.2.3.5. EFFET SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire joue un rôle anticancéreux fondamental. Il constitue notamment la défense contre les agents pathogènes externes, notamment les virus, pour certains incriminés dans le développement de cancers. Or, ces capacités sont sous la dépendance de l'état nutritionnel de l'individu. De nombreux nutriments sont indispensables à une réaction immunitaire efficace : la vitamine A, C ou B 12, le fer, le zinc, le sélénium... . Certaines carences diminuent donc le potentiel immunitaire.

C'est ainsi que l'état nutritionnel de l'hôte participe à la répartition mondiale des cancers liés à des infections comme le cancer du col de l'utérus dû au Papillomavirus humain. En effet, dans les pays en développement, où la population est dénutrie, ces cancers sont beaucoup plus fréquents car le système immunitaire de ces individus est très affaibli par diverses carences nutritionnelles.

Mais, au sein de nos pays développés, il existe aussi un affaiblissement immunitaire d'étiologie très différente : l'alcool. En effet, on assiste à une sensibilité accrue aux infections, ce qui accroît le risque de cancer du foie chez les buveurs chroniques [22].

1.2.4. ACTION DE L'ALIMENTATION SUR LA PHASE DE PROMOTION

Cette phase se définit par une amplification de la perte de l'homéostasie. On a ainsi une diminution continue de l'impact des « facteurs de protection » (avec la perte du rôle des gènes suppresseurs, l'échappement à l'apoptose...) et une augmentation croissante du rôle des « facteurs de progression » (mutagènes exogènes, impact des oncogènes exprimés ...) [2]. Bien que les cellules initiées ne puissent retourner à leur état précédent, elles peuvent ne pas

proliférer immédiatement. Pour entrer en prolifération et aboutir à une lésion précancéreuse, certains facteurs lui sont, indispensables : ce sont les substances promotrices [23].

L'alimentation peut moduler le processus de promotion de quatre façons principales.

1.2.4.1. PERTURBATION DE LA TRANSMISSION DES SIGNAUX INTERCELLULAIRES

Un des phénomènes participant à la promotion est l'isolement des cellules cancéreuses envers les signaux externes, par la diminution des jonctions cellulaires. Il semble que certains composants des fruits et des légumes puissent restaurer ces jonctions. La cellule, de nouveau soumise aux régulations externes, ne pourrait plus proliférer aussi librement [23].

1.2.4.2. EFFET ANTIOXYDANT

On retrouve, dans cette phase, où les radicaux libres sont synthétisés sous l'action des substances promotrices, cet effet protecteur des antioxydants et des nutriments induisant l'action des enzymes détoxifiant les radicaux libres.

1.2.4.3. EFFET SUR LA PROLIFERATION ET LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE

Les vitamines et le calcium semblent avoir un impact sur le déroulement de cette phase. Les effets protecteurs des fibres alimentaires sur le cancer du colon s'exercent également sur la prolifération et la différenciation pendant cette phase [22].

Les acides gras et les acides biliaires quant eux sont des promoteurs notamment du cancer du colon et prennent part active au processus de promotion. Cependant, il est important de garder à l'esprit que cette phase n'est pas, comme la précédente, irréversible et donc que l'arrêt de l'apport alimentaire en tels promoteurs tend à diminuer le processus prolifératif de la tumeur [23].

1.2.4.4. EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE

Les sujets obèses présentent des taux élevés de facteurs pro-inflammatoires (interleukine IL-6, protéine C réactive, ...). Ils sont produits par les adipocytes et ils favorisent la prolifération tumorale. Les habitudes alimentaires modulent l'activité inflammatoire de l'organisme [25, 26].

1.2.5. ACTION DE L'ALIMENTATION SUR LES PHASES DE PROGRESSION ET

D'INVASION

La phase de progression correspond aux divisions cellulaires successives des cellules transformées qui vont amener à un clone malin. Le dernier temps de la cancérogenèse, appelé phase d'invasion correspond à l'extension du cancer. Ceci passe par une propagation locale, régionale et métastatique [4].

1.2.5.1. EFFET SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire joue un grand rôle dans la défense contre les cellules cancéreuses circulantes ou les micrométastases. Il repère notamment les cellules cancéreuses qui présentent des protéines membranaires différentes de celles des cellules saines. De nombreux facteurs nutritionnels influencent ses capacités : la vitamine A, le zinc, le fer ... [22].

1.2.5.2. EFFET SUR LA PRODUCTION D'ENZYMES

La tumeur, pour se libérer de son organe initial, va sécréter des enzymes comme les matrice-métallo-protéases qui vont lyser la matrice extracellulaire. L'alimentation peut moduler la libération ou l'action de ses enzymes.

Le resvératrol, la quercétine, le curcumin, la génistéine, l'épigallocatechine gallate ont la capacité d'inhiber, *in vitro*, une ou plusieurs matrice-métallo-protéases.

La vitamine C peut empêcher la libération de ces enzymes par les cellules tumorales humaines, *in vitro*, et prévenir de leur invasion.

Enfin, la vitamine E inhibe le phénomène de formation de métastase chez les souris présentant un cancer du poumon [3].

1.2.5.3 EFFET SUR L'ANGIOGENESE

Depuis l'épigallocatechine gallate, premier composant alimentaire à avoir démontré son effet anti-angiogénique, de nombreux autres constituants inhibant l'angiogenèse ont été découverts : beaucoup de flavonoïdes et d'isoflavones, les acides gras à longues chaînes polyinsaturés de la lignée n-3, les phytoestrogènes de soja... [22].

Certains d'entre eux, comme la quercétine ou le curcumin, peuvent inhiber la synthèse du VEGF par les cellules en culture.

D'autres comme l'ail, diminuent l'induction de l'angiogénèse en limitant la migration des cellules endothéliales [27].

Enfin, l'exercice physique semble favoriser la production d'inhibiteurs du VEGF et la restriction énergétique réduit la densité des vaisseaux sanguins au sein des lésions précancéreuse et cancéreuses [22].

1.2.6. AUTRES ACTIONS DE L'ALIMENTATION

1.2.6.1. ACTION SUR L'APOPTOSE

Diverses études renseignent sur la modulation nutritionnelle de l'apoptose.

Tout d'abord il apparaît qu'en restreignant les cellules cancéreuses *in vitro* en énergie, on crée une situation induisant l'apoptose [28].

Les acides gras de la lignée n-3 semblent, eux, diminuer la prolifération et la néoangiogénèse et induire l'apoptose et la différenciation cellulaire [29, 30, 31].

De plus, de nombreux nutriments ont montrés *in vitro* une capacité à favoriser l'apoptose : on retrouve le curcumin, la génistéine, le resvératrol, l'épigallocatechine gallate mais aussi le lycopène, l'indole-3-carbinol, la capsaïcine... [22].

Les rétinoïdes, les polyphénols et les vanilloïdes peuvent induire l'apoptose au sein de lésions précancéreuses [32].

Enfin, la vitamine E semble pouvoir à la fois induire et empêcher l'apoptose cellulaire [33, 34].

1.2.6.2. EFFETS DE L'OBESITE

L'obésité influe de différentes façons sur le risque cancéreux.

Tout d'abord, comme nous l'avons vu précédemment, les adipocytes synthétisent divers facteurs inflammatoires qui favorisent la promotion tumorale [25, 26].

Ensuite, l'obésité modifie les sécrétions d'hormones et de facteurs de croissance. Par exemple, divers mécanismes dont une insulino-résistance, participent à des taux circulants élevés d'insuline. Or, ceci augmente le risque de cancer du colon et de l'endomètre et certainement du pancréas et du foie [35]. De nombreuses autres hormones, comme la leptine ou les hormones sexuelles, voient leurs taux modifiés, ce qui influence le développement tumoral [22].

Tous les sièges d'actions de l'obésité seront détaillés plus précisément par la suite.

1.2.6.3. IMPACT DE LA RESTRICTION ENERGETIQUE

De nombreuses expériences animales ont mis en avant l'effet de la restriction énergétique sur le processus cancéreux. Il en ressort que cette restriction réduit la prolifération tumorale, le développement cancéreux, la synthèse de facteurs de croissance cellulaire, des cyclines, des CDKs, des marqueurs de l'inflammation... [22]. Il semble également que la diminution de l'apport énergétique crée un climat favorable à l'apoptose et diminue l'angiogenèse [28].

Cependant, il convient de rester prudent quant à la transposition de ces résultats, obtenus sur des animaux, à l'homme, et ce d'autant plus devant l'absence de données épidémiologiques humaines et la méconnaissance des mécanismes en jeu [22].

1.2.7 CONCLUSION

Parmi ces nombreuses actions nutritionnelles possibles sur la cancérogenèse, certaines ont été démontrées et ces aliments et habitudes nutritionnelles constituent aujourd'hui des facteurs dits « protecteurs » ou « promoteurs ». D'autres actions des aliments sur le risque cancéreux constituent des hypothèses encore non justifiées qui constituent des pistes méritant d'être approfondies.

La nutrition serait ainsi responsable de près de 30% des cancers [36].

II. LES CERTITUDES NUTRITIONNELLES SCIENTIFIQUES DU RISQUE CANCEREUX

Le Plan National Nutrition Santé définit quatre facteurs nutritionnels qualifié de « certitudes » en termes de réduction ou d'accroissement du risque cancéreux. Seuls ces quatre facteurs conduisent aujourd'hui à des recommandations de Santé Publique pour prévenir de la survenue d'un cancer.

II.1. LES FRUITS ET LES LEGUMES

Une des certitudes nutritionnelles scientifiques, reconnues de tous, est le caractère protecteur des fruits et des légumes, sur la plupart des cancers.

Depuis ces 30 dernières années, l'impact des fruits et des légumes sur la santé, et plus précisément sur le cancer, a fait l'objet de plus de 250 études observationnelles démontrant dans plus de 80% des cas leur caractère protecteur [5]. Beaucoup ont tenté de répondre à bon nombre de questions. Quelle quantité de fruits apporte un réel bénéfice anticancéreux ? Tous les fruits et les légumes ont-ils un effet protecteur ? Agissent-ils sur tous les types de cancer ou ont-ils une action limitée à la sphère digestive ? Y-a-t-il des espèces de fruits et/ou légumes à privilégier ? Comment agissent-ils ? Quels composants sont protecteurs ou inducteurs envers le cancer ?

Bien que certaines réponses soient encore imprécises, le bénéfice des fruits et de légumes est aujourd'hui incontestable. Il est directement lié à la composition nutritionnelle de ces aliments. Beaucoup de mécanismes tentent d'expliquer cet effet protecteur, mais ne sont des hypothèses à approfondir.

II.1.1. LE CONSTAT

II.1.1.1. LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

Il semble délicat et inutile de décrire toutes les études épidémiologiques menées ces dernières années. Cependant, deux d'entre elles doivent retenir notre attention. Il s'agit de l'étude SU.VIMAX et de l'étude EPIC.

SU.VI.MAX est une étude longitudinale de cohorte menée de 1994 à 2003, menée par Serge Hercberg (Inserm), visant à évaluer l'effet d'une association de vitamines et de minéraux antioxydants sur le cancer et les maladies cardiovasculaires [37]. Cette étude française portait sur environ 13 000 personnes dont la moitié a reçu, pendant 8 ans, une supplémentation, quotidienne et à dose nutritionnelle, en antioxydants (6 milligrammes de beta carotène, 120 milligrammes de vitamine C, 30 milligrammes de vitamine E, 100 microgrammes de sélénium et 20 milligrammes de zinc) [39]. En parallèle à cette supplémentation, les personnes devaient décrire leurs apports alimentaires sur 24 heures, une fois tous les deux mois [24]. Une étude SU.VI.MAX 2, portant sur 7 000 des « suvimaxiens », fut lancée en 2007, avec pour objectif de mieux évaluer la relation entre les habitudes alimentaires et la qualité du vieillissement et à terme de conclure à des recommandations nutritionnelles pour « mieux vieillir » [20].

EPIC est une étude multicentrique, coordonnée par Elio Riboli (CIRC), menée dans 10 pays européens (Allemagne, Danemark, Espagne, France, Grèce, Italie, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède) portant sur près d'un demi-million de sujets [5]. Chaque pays réalise des études différentes précises sur les relations entre l'alimentation, le statut nutritionnel, le mode de vie, les facteurs environnementaux et l'incidence du cancer [40]. La composante française de cette étude est E3N, étude épidémiologique menées auprès des femmes et qui s'intéresse au cancer du colon et du sein [41]. En ce qui concerne l'effet des fruits et des légumes sur les différents types de cancers, EPIC permet à la fois de comparer les habitudes alimentaires, le mode de vie et les incidences cancéreuses de ces pays européens et d'étudier l'impact des fruits et des légumes sur les différents types de cancer et les mécanismes en jeu [40].

Les résultats de ces deux études sont utilisés régulièrement dans plusieurs parties de ce manuscrit et seront détaillés dans celles-ci.

De nombreuses autres études épidémiologiques (Inca, Fleurbaix Laventie Ville Santé I et II, ...) ont elles aussi tenté d'évaluer les consommations quotidiennes de différentes catégories d'aliments [37].

II.1.1.2. HETEROGENEITE DES ETUDES

Il existe plusieurs disparités entre les nombreuses études menées étudiant la relation entre le risque cancéreux et les fruits et les légumes.

Tout d'abord, les diversités de méthodologie (mode de recueil des données, fréquence des questionnaires, population cible...) entre ces études rendent difficiles les comparaisons inter-études [37].

Ensuite, au delà de la méthode utilisée, les données recueillies sont hétérogènes, tant sur les végétaux que sur les molécules considérées. En effet, certaines études se basent sur la définition habituelle pour différencier fruits et légumes, d'autres sont fondées sur la définition botanique. Au final, les tomates, les poivrons ou les concombres, sont alternativement considérés comme des fruits, répondant ainsi à la définition botanique, ou comme des légumes, de manière plus culinaire. Ensuite, toutes les études ne se basent pas sur des degrés de différenciations aussi précis. C'est ainsi que certaines ne différencient que fruits et légumes, quand d'autres classifient les légumes verts, les légumes colorés, les légumes consommés crus... . De plus, en ce qui concerne les constituants végétaux, les études sont plus ou moins précises. Par exemple, certaines ne distinguent pas les caroténoïdes du rétinol [22].

Enfin, de nombreux autres facteurs contribuent également à l'hétérogénéité des études : analyse de la composition de la ration quotidienne totale en fruits et légumes dans certaines études, analyse basée sur le contenu précis de la ration... .

Au final, les disparités, tant sur le fond que sur la forme, sont trop présentes pour conclure précisément sur les espèces végétales, les composants et les mécanismes en jeu, protecteurs vis-à-vis du cancer. C'est ainsi, que malgré le nombre très important d'études menées sur ce sujet, les conclusions actuelles ne peuvent rester que généralistes. La seule certitude scientifique est aujourd'hui l'effet protecteur des fruits et de légumes vis-à-vis des principaux cancers, sans pouvoir pour autant connaître précisément les éléments en jeu.

De façon générale, on entend, par la suite, par le terme de fruits et de légumes, les fruits frais, au sirop, en compote, les pur jus de fruits, les jus de fruits sans sucre ajouté, les légumes crus ou cuits, les soupes et les jus de légumes [38].

De plus, les fruits et les légumes abordés dans l'ensemble de cette partie excluent les observations concernant les composés antioxydants, les folates et les phytoestrogènes, qui feront l'objet de parties dédiées.

II.1.1.3. COMPARAISON DE LA CONSOMMATION ENTRE LES PAYS

EPIC met en avant des différences de consommation notables en Europe. En effet, la consommation en fruits et en légumes est bien plus importante dans les pays du Sud de l'Europe que dans les pays du Nord. La consommation respective en légumes et en fruits des pays du pourtour méditerranéen est trois et quatre fois celle des pays nordiques, évaluée à seulement 70 à 113 grammes de légumes/jour/habitant, selon le sexe, et à 130 grammes de fruits/jour/habitant, quel que soit le sexe.

En comparant l'incidence globale des cancers, un parallélisme frappant apparaît entre cette incidence et la consommation de fruits et de légumes. En effet, c'est respectivement en Suède pour les hommes, et aux Pays-Bas pour les femmes, que l'incidence des cancers est la plus élevée, alors qu'elle est la plus faible pour les sujets masculins en Italie et pour les sujets féminins en Espagne [42]. Bien qu'il faille garder à l'esprit que bon nombre de facteurs autres que nutritionnels puissent contribuer à ces variations d'incidence, les similitudes de répartitions géographiques entre les pays à fortes incidences de cancers et faible consommation de végétaux, laissent suggérer une relation possible.

II.1.1.4. LA CONSOMMATION EN FRUITS ET EN LEGUMES EN FRANCE

Globalement, la consommation de fruits et de légumes a considérablement augmenté depuis les années 1950 passant de 40 kg à 72 kg de fruits/an/habitant entre 1950 et 1990 et de 60 kg à 119 kg de légumes/an/habitant entre 1950 et 1995 [38]. Depuis 1997, la consommation est à peu près stable [37]. En 2007, l'étude INCA2 (Afssa, 2007) estimait à 158 g et à 215 g/jour/habitant la consommation respective en fruits et en légumes [55]. Il semble que les consommateurs se tournent de plus en plus vers des produits surgelés, et dans une moindre mesure vers les conserves (surtout de fruits).

SU.VI.MAX a mis en avant une augmentation de la consommation de fruits, à tranche d'âge équivalente, tout au long des années d'études.

Il est intéressant de comparer les consommations en fonction des classes d'âge et du sexe. En ce qui concerne les variations de la consommation selon les tranches d'âge, elle augmente avec l'âge, tout sexe confondu : entre 1998 et 1999 les sujets de 60 à 69 ans consommaient près du double de grammes de fruits par jour que les sujets de 30 à 39 ans. Les femmes consomment, elles, plus de fruits que leurs homologues masculins, quelle que soit la tranche d'âge considérée, excepté chez les plus de 70 ans [37].

Les enquêtes mettent en avant que seul 43% de la population a une consommation en fruits et en légumes répondant aux conseils nutritionnels du Plan National Nutrition Santé, soit supérieure ou égale à 400 g/jour. Il faut aussi noter qu'il existe une proportion importante « de petits consommateurs » : 35% des adultes consomment moins de 3.5 portions de fruits/jour [55].

II.1.2. FRUITS ET AUX LEGUMES ET DIMINUTION DU RISQUE CANCEREUX

De façon générale, les études ont mis en évidence un risque cancéreux multiplié par 1.5 ou 2 chez les sujets consommant le moins de fruits et de légumes, vis-à-vis des plus grands consommateurs. Bien évidemment, certains cancers sont plus influencés que d'autres par les fruits et les légumes, dont l'espèce module en elle-même l'importance de la protection [38].

Environ 20% des cancers pourraient, selon certaines études, être évités par une consommation suffisante de fruits et de légumes [5]. Dans la majorité des cas une relation effet-dose est démontrée [22].

II.1.2.1. LE CANCER DE L'ESTOMAC

Les nombreuses études cas-témoins convergent toutes vers une protection significative du cancer de l'estomac par une consommation de fruits et de légumes. Il semble que les fruits et les légumes soient tous deux efficaces, qu'ils soient pris isolément ou ensemble.

Ainsi, une consommation égale de 200 g/jour de fruits ou de légumes est associée à un risque relatif respectif de survenue d'un cancer de l'estomac de 0.59 et 0.39 vis-à-vis des non consommateurs [5].

Un des effets protecteur les plus importants a été mis en évidence avec les agrumes [38].

Les végétaux du genre *Allium*, et notamment l'ail, tout comme les légumes secs, semblent avoir un probable effet protecteur [22].

II.1.2.2. LE CANCER COLORECTAL

La relation entre le cancer colorectal et la consommation de fruits et les légumes fut à l'origine de nombreuses études. Aujourd'hui, il semble que les légumes, consommés en quantité importante, diminuent le risque de ce cancer de 20%.

Les crucifères (choux, choux de Bruxelles, chou-fleur, brocolis, navets) semblent avoir un des effets protecteurs les plus notables [5]. Les premiers résultats de l'étude EPIC appuient cette hypothèse puisqu'ils mettent en avant un effet protecteur des légumes, et spécifiquement les légumes feuilles, avec une relation inverse entre leur consommation et le risque relatif de développer ce cancer. L'ail semble aussi protéger de la survenue du cancer colorectal [22].

Quant aux fruits, leur effet protecteur, considéré comme moindre, notamment par une étude italienne cas-témoin [42], semble s'exercer principalement sur les gros adénomes [5], anomalies épithéliales dont une petite partie seulement se transformera en carcinomes [3]. Seuls les agrumes paraissent se distinguer des autres fruits [42].

II.1.2.3. LE CANCER DE LA BOUCHE, DE L'ŒSOPHAGE, DU PHARYNX ET DU LARYNX

L'effet protecteur des fruits et des légumes est là encore mis en évidence par différentes études : il semble que la consommation de 200 g/jour de fruits ou de légumes diminue de 30% le risque de cancer de l'œsophage et de 80% le risque de cancer de la bouche ou du pharynx [5]. On retrouve également un effet protecteur exercé par les fruits et les légumes pour le cancer du larynx [22].

Deux récentes études cas-témoins Européennes confirment une réduction significative du risque de cancer de l'œsophage par la consommation de fruits et de légumes et ce avec une relation effet-dose [42]. Une relation protectrice probable semble exister entre ce cancer et, non seulement, les aliments riches en bêta-carotène mais aussi ceux riches en vitamine C. D'autres études suggèrent un effet protecteur des aliments riches en pyridoxine sur ce cancer [22].

La consommation d'une quantité importante d'agrumes et de légumes verts est associée spécifiquement à un effet protecteur vis-à-vis des cancers de la bouche et du pharynx [38].

II.1.2.4. LES CANCERS DU PANCREAS ET DU FOIE

Les études ne permettent pas aujourd'hui de conclure sur l'effet des fruits et des légumes dans la survenue du cancer du pancréas [5]. En effet, alors qu'aucune étude ne met en avant un effet protecteur des légumes, une relation entre les fruits et ce cancer semble être suggérée.

Il n'existe pas actuellement de relation entre les végétaux et le cancer du foie, mais simplement une relation protectrice suggérée avec les fruits [22].

II.1.2.5. LE CANCER DU POUMON

L'effet d'une consommation importante en fruits et en légumes est, ici, plus difficile à évaluer étant donné la relation existant entre le tabagisme, facteur de risque principal du cancer du poumon, et la consommation en fruits et en légumes. En effet, les fumeurs sont, en général, reconnus comme étant de plus petits consommateurs de végétaux, que les non-fumeurs. Or, comme les études comparent des fumeurs à des non-fumeurs, caractère en lui-même protecteur, il est difficile d'évaluer l'effet des fruits et des légumes indépendamment de celui du tabagisme.

De plus, les résultats sont divergents : certaines études présentent les légumes comme plus protecteurs et d'autres recommandent les fruits [42].

Cependant, il apparaît après ajustement du facteur tabac, qu'une consommation quotidienne répondant aux conseils de PNNS, permet une protection de 30% du risque de cancer du poumon [5].

II.1.2.6. LES CANCERS HORMONO-DEPENDANTS

Les cancers du sein, de l'endomètre, de l'ovaire et de la prostate sont les cancers dits hormono-dépendants, car ils sont directement sous l'influence des hormones stéroïdes.

Les données sont encore bien trop insuffisantes pour conclure sur l'effet de la consommation des fruits et en légumes sur ces cancers.

En ce qui concerne le cancer du sein, il semble que l'effet protecteur des légumes verts et jaunes soit plus important de celui des fruits [5]. De façon générale, les études récentes tendent à appuyer l'hypothèse d'un caractère protecteur du cancer du sein pour les légumes, mais il y a encore de trop nombreuses variantes quant au type de légume considéré.

Une seule étude évaluant l'effet des légumes verts sur le cancer de l'ovaire, met en avant le bénéfice de ces végétaux [42], mais les données en faveur d'une protection de ce cancer par les légumes sont limitées [22].

Les données actuelles sur le bénéfice des fruits et des légumes envers le cancer de l'endomètre sont insuffisantes. En effet, un effet protecteur des légumes est suggéré, mais sans certitude.

Les aliments riches en pyridoxine pourraient, semble-t-il, avoir un effet protecteur dans la survenue du cancer de la prostate, mais ceci n'est que suggéré par certaines études [22]. D'autres, se sont intéressées aux légumes en général, et non à leurs constituants, mais leurs résultats sont divergents [5]. Au final, il est impossible de conclure sur l'existence d'un bénéfice résultant de la consommation de fruits et de légumes sur le cancer de la prostate [42].

II.1.2.7. CONCLUSIONS

Une méta-analyse réalisée par le Centre International de Recherche sur le Cancer ou CIRC, confirme ces observations et conclue sur les différentes relations effets-doses entre certains cancers et la quantité de fruits ou de légumes consommés. Ces résultats sont présentés par les figures 6 et 7 suivantes.

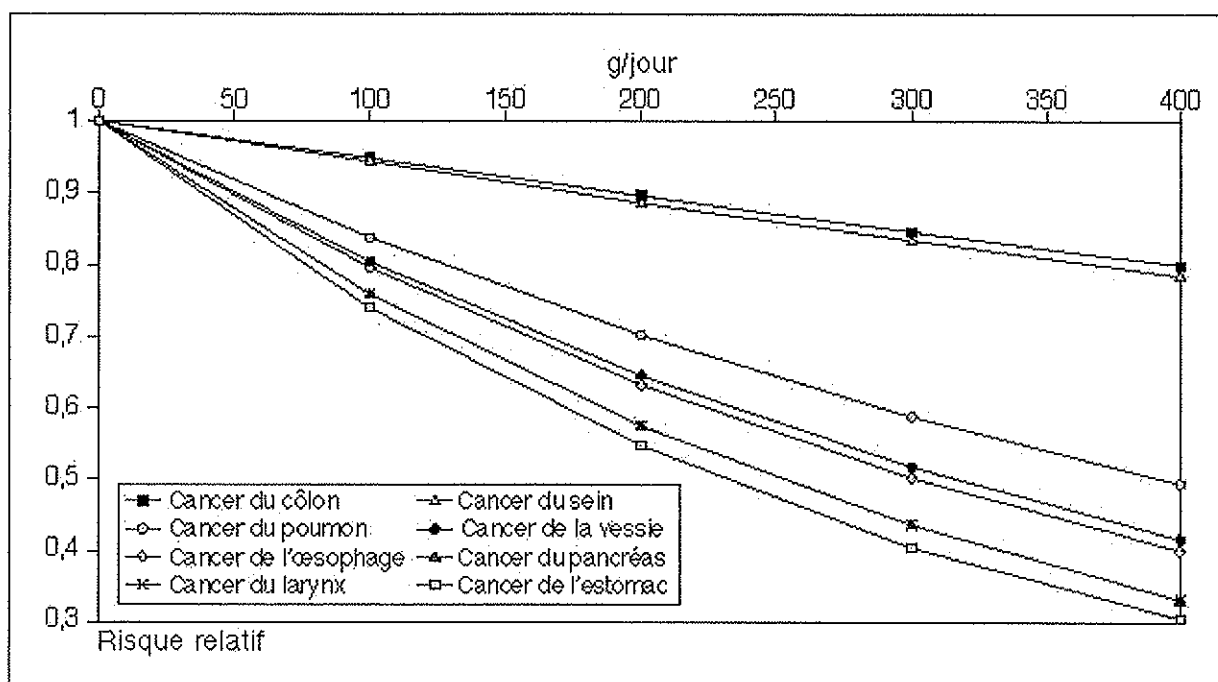


Figure 6-Relation effet-dose entre le risque de certains cancers et la consommation de fruits [42].

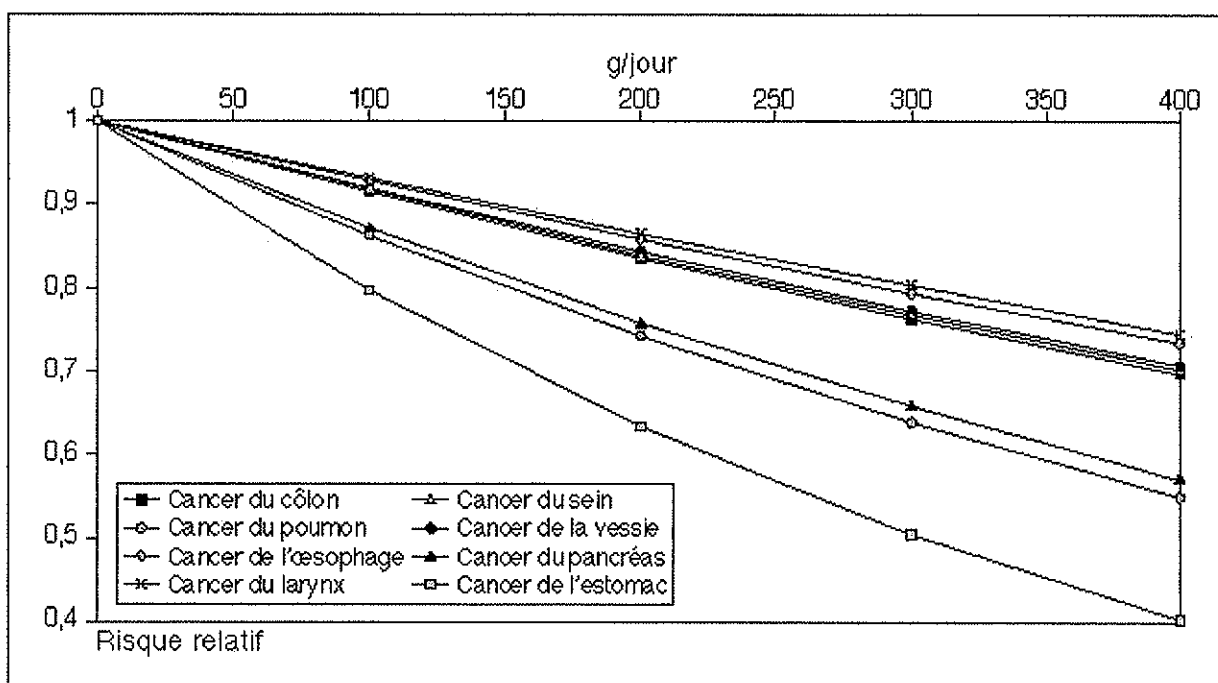


Figure 7-Relation effet-dose entre le risque de certains cancers et la consommation de légumes [42].

Le tableau 1 permet une synthèse de tous les résultats actuels, quant au niveau de protection apporté par les fruits et les légumes sur les différents types de cancer.

Cette synthèse met en avant un groupe de cancers pour lesquels le bénéfice des fruits et des légumes sur la cancérogenèse est convaincant : il s'agit des cancers de la sphère digestive.

Grâce aux études récentes et à EPIC, ce tableau fait apparaître cinq nouveautés vis-à-vis de la situation décrite il y a 10 ans : l'effet protecteur des fruits et des légumes est passé de probable pour les cancers du larynx, du colon-rectum, du pancréas, de la vessie à convaincant, et de possible, pour le cancer du sein, à probable.

Ces évolutions montrent à quel point il est important d'approfondir la recherche, pour mieux comprendre et ainsi prévenir le risque cancéreux [42].

Cancers	Conclusion proposée
Oropharynx	Convaincant
Œsophage	Convaincant
Estomac	Convaincant
Larynx	Convaincant
Bronches et poumons	Convaincant
Pancréas	Convaincant
Vessie	Convaincant
Colon-rectum	Convaincant (légumes) ; Limité (fruits)
Col de l'utérus	Possible
Prostate	Possible
Thyroïde	Possible
Foie	Possible (légumes)
Rein	Possible (légumes)
Sein	Possible (légumes)
Endomètre	Insuffisant
Ovaire	Insuffisant

Tableau 1-Proposition de conclusions sur le niveau de protection apporté par les fruits et les légumes en fonction des divers types cancers [42].

II.1.3. COMPOSITION DES FRUITS ET DES LEGUMES

II.1.3.1. MICRONUTRIMENTS ET MICRO CONSTITUANTS

Les fruits et légumes ont la singularité de contenir de nombreux composants de natures différentes. En effet, ils présentent une faible densité énergétique, tout en étant à la fois riches en vitamines, en minéraux, en microconstituants, mais aussi en fibres [38].

Leur faible densité énergétique s'explique notamment par leur forte teneur en eau allant de 85 à 95% [42]. Cependant, il existe des exceptions avec des fruits et des légumes à forte densité calorique, comme les avocats ou les noix [22].

De nombreuses vitamines sont contenues dans les fruits et les légumes dont les principales liposolubles sont les vitamines A et E et les principales hydrosolubles sont la vitamine C et les folates [42]. Les vitamines antioxydantes et les folates seront traités ultérieurement.

Les fruits et les légumes sont aussi une source d'autres vitamines, mais en quantité moindre. Ils contiennent de la vitamine K (principalement dans les choux comme les choux de Bruxelles ou le brocoli ; les épinards ; la laitue...), de la vitamine B1 ou thiamine (apportée par les légumineuses, les fruits et légumes secs), de la riboflavine ou vitamine B2 (surtout dans les asperges, le brocoli et les choux de Bruxelles), de la vitamine B3 ou nicotinamide (présente dans les légumes verts), et de la vitamine B6 ou pyridoxine (retrouvée dans les haricots, les lentilles, les avocats et les pommes de terre) [39].

Ils constituent également une source en oligoéléments tels que le sélénium ou le manganèse.

Les fruits et les légumes contiennent d'autres microconstituants, considérés comme des composés non nutritifs [42], car non essentiel dans le régime alimentaire de l'être humain [22]: il s'agit des polyphénols, des composés soufrés caractéristiques des Allium, des glucosinolates des crucifères, des terpènes ou encore des caroténoïdes. Les polyphénols et les caroténoïdes ne seront abordés qu'ultérieurement, dans les parties les concernant.

Les composés organosoufrés sont caractéristiques des Allium. On distingue environ 600 espèces d'Allium, dont les plus connues sont l'ail, l'oignon, l'échalote mais aussi le poireau [42]. L'ail contient beaucoup d'alliïne, qui est une molécule inodore, donnant de

l'allicine, à l'odeur caractéristique, et donnant enfin naissance au sulfure d'allyle. C'est ce composé qui est considéré comme à l'origine des actions protectrices de l'ail [39]. D'autres composés soufrés présents dans les *Allium* semblent contribuer eux aussi aux effets observés de ces végétaux : il s'agit du sulfure de diallyle et du disulfure de diallyle [42].

Les glucosinolates sont caractéristiques des Brassicacées, que sont les choux, les brocolis [42] mais ils sont aussi présents dans les radis, la moutarde ou le colza [44]. Ces composés sont intéressants par les métabolites qu'ils engendrent. En effet, sous l'action de la myrosinase, une enzyme présente dans les végétaux mais aussi dans le tube digestif, des isothiocyanates et des composés indoliques, comme l'indole-3-carbinol, sont synthétisés. Ce sont à ces produits d'hydrolyse que l'on confère un potentiel anticancéreux.

Les monoterpènes sont les constituants singuliers des huiles essentielles des plantes et des fruits comme le citron, la cerise, ou les herbes aromatiques. Le limonène est le monoterpène qui a été le plus étudié [42].

La quantité de fibres des fruits et des légumes est très élevée : ils permettent l'apport de 50% des fibres totales [42]. Les fibres feront elles aussi l'objet d'une partie précise ultérieure.

II.1.3.2. VARIABILITE DE COMPOSITION

La teneur en fibres, vitamines, oligo-éléments varie d'une espèce à l'autre. Cependant, ce sont surtout les variations de composition en microconstituants qui sont, bien souvent, caractéristiques de l'espèce en cause. En effet, les microconstituants constituent l'identité chimique du végétal, comme par exemple, le lycopène pour la tomate, la phlorizine pour la pomme ou la quercétine pour l'oignon. Au final, en fonction de l'orientation du consommateur vers certains végétaux et des choix plus ou moins variés, les apports alimentaires entre les individus sont différents, pour une même ration de végétaux.

Les variations de constitution des végétaux sont aussi fonction de la qualité du végétal en lui même. La qualité de l'aliment dépend de facteurs génétiques, agronomiques et technologiques.

En ce qui concerne les variations d'origine génétique, elles correspondent aux variations existantes entre les variétés d'espèces. Par exemple, alors que les tomates blanches

sont quasiment exemptes de lycopène, les tomates sauvages en contiennent jusqu'à 180 mg/kg et les tomates cultivées entre 38 et 68 mg/kg.

Les facteurs agronomiques, directement liés au mode de culture, modulent la composition en microconstituants. Ainsi, il existe notamment des variations de la richesse en anthocyanes entre les végétaux cultivés à l'air libre, et ceux produits sous serres, car la synthèse de ces molécules est fonction de l'intensité lumineuse. De même le stade de maturité du végétal influe sur la richesse en microconstituants : le rougissement de la tomate à maturité correspond à une accumulation en lycopène.

Enfin, la conservation et la transformation des aliments participent également à la variabilité des apports en microconstituants, pour une même espèce donnée. La conservation module, par exemple, la richesse en vitamine C puisque celle-ci diminue quand la conservation est faite à des températures trop élevées. La transformation industrielle, ou blutage, des grains de blé pour en faire des farines blanches, restreint l'apport en minéraux et en vitamines, car ceux-ci sont majoritairement contenus dans la couche à aleurone, éliminée lors de cette opération. Le mode de cuisson modifie également l'apport final en microconstituants : il peut se produire des dégradations enzymatiques (le brunissement observé lors de préparation de compotes des pommes est lié à la dégradation des polyphénols par libération de la polyphénol-oxydase, lors de l'étape du broyage), des pertes par diffusion dans l'eau de cuisson [42] (perte de 50% des acides phénoliques contenus dans les pommes de terres lors de la cuisson à l'eau [42], pertes des folates lors d'une ébullition prolongée[43])... .

II.1.3.3. BIODISPONIBILITE

Au delà de ces nombreuses variations de teneur, la biodisponibilité de l'aliment détermine au final, son impact sur la santé. La biodisponibilité se définit comme la quantité de nutriments pouvant être absorbée, pour être utilisée ou stockée. Cependant, certains nutriments, comme les tanins, exercent leurs actions, ici chélatrices, sans être absorbés.

La dose ingérée est bien évidemment le premier facteur influençant la concentration plasmatique du nutriment et donc sa biodisponibilité. En général, plus la dose ingérée en un nutriment augmente, plus sa concentration plasmatique s'élève.

Cependant, la biodisponibilité d'un nutriment est aussi fonction de sa nature chimique, conditionnant sa polarité, de sa structure chimique fine et de son métabolisme.

La polarité détermine l'absorption de la molécule, sa distribution dans les tissus et sa voie d'élimination. Ainsi, les concentrations plasmatiques des composés lipophiles et hydrophiles seront différentes : les composés polaires ont des concentrations relativement transitoires, car leur élimination est rapide, et devront être apportés régulièrement pour que hautes concentrations sanguines se maintiennent ; alors que les composés apolaires ont des concentrations plasmatiques relativement stables et seront stockés dans le tissu adipeux, sans savoir réellement s'ils pourront être réutilisés, ou non, par la suite.

L'absorption des nutriments est fonction du contenu gastrique et des interactions possibles entre les composants alimentaires. Ainsi, l'absorption des composés polaires est sujette à de nombreuses interactions entre eux, qui limitent leur absorption. L'exemple de la complexation du fer par les tanins non absorbables est un bon exemple des interactions pouvant avoir lieu au niveau digestif [42]. L'absorption de certains composants peut au contraire être facilitée par la présence d'autres, dans lesquels ils sont solubles. Par exemple, l'apport d'huile lors de la cuisson facilite l'absorption intestinale des caroténoïdes ou du lycopène, puisque ces composants sont liposolubles. Ainsi, le lycopène contenu dans les tomates cuites concentrées (en sauce ou en jus par exemple) est quatre fois plus biodisponible que celui des mêmes tomates consommées crues. Au final, alors que de façon générale les aliments contiennent plus de nutriments crus que cuits, la cuisson augmente, pour certains, leur biodisponibilité [22].

La structure de la molécule conditionne également son absorption. Par exemple, l'acide caféique est presque totalement absorbé, alors que sa forme estérifiée, avec l'acide quinique, ne l'est quasiment pas.

Le métabolisme de la molécule influe, bien évidemment, sur la biodisponibilité du nutriment. En effet, plus une molécule est métabolisée rapidement, plus sa concentration plasmatique décroît rapidement [42].

II.1.4. MECANISMES D'ACTION

Les résultats des études épidémiologiques sont confirmés par des essais expérimentaux de cancérogenèse *in vivo* et par des essais sur des lignées cellulaires tumorales *in vitro*. Ces essais permettent de proposer certaines hypothèses quant aux mécanismes d'action à l'origine du caractère protecteur des constituants végétaux sur de nombreux cancers. Mais, à l'heure actuelle, il s'agit bien d'hypothèses, et non de certitudes, sur les mécanismes précis et les

composants spécifiques, en jeu. Certains de ces composants seront abordés dans les parties suivantes car ils représentent des hypothèses non confirmées (molécules antioxydantes, des polyphénols, des phytoestrogènes et des folates). Ainsi, seuls les autres constituants végétaux verront leurs divers mécanismes d'actions possibles mentionnés dans cette partie.

En outre, au delà de l'action protectrice individuelle de chaque constituant végétal, il semble qu'il puisse aussi s'exercer des activités biologiques en synergie [38].

II.1.4.1. FAIBLE DENSITE ENERGETIQUE

Les fruits et les légumes, grâce à leur richesse en eau, ne représentent que moins de 5% de l'énergie totale [38] et participent donc au contrôle du poids.

II.1.4.2. FRUITS ET LEGUMES ET SYSTEMES ENZYMATIQUES DE METABOLISATION

Les enzymes de métabolisations ont pour rôle de détoxifier l'organisme des substances exogènes ou endogènes. On distingue les enzymes de type I, ou mono-oxygénases, et les enzymes de types II. Certains composés cancérigènes doivent subir une métabolisation par ces enzymes, pour que leur caractère génotoxique s'exprime, par liaison à l'ADN [2, 3, 24]. Au final, c'est l'addition d'une activité enzymatique de phase I importante, à une activité de phase II faible, qui amène à un risque élevé de cancers lors d'exposition à ces procancérigènes [2].

Ainsi, les nutriments induisant l'activité des enzymes de phase II et/ou diminuant celle des enzymes de phase I, sont particulièrement intéressants [23]. Certains possèdent une action mieux connue que d'autres.

De nombreux composés soufrés des *Allium* sont à la fois de puissants inhibiteurs du cytochrome CYP2E1 dans le foie et le tractus gastroduodéal et de puissants activateurs des enzymes de phases II.

Les monoterpènes et les composés indoliques, tels que l'indole-3-carbinol, augmentent eux l'activité des enzymes de phase I et II [42].

Les glucosinolates exercent des actions variables sur les enzymes de phase I mais ils activent tous les enzymes de phase II. Ils permettent ainsi d'éliminer les cancérigènes, notamment alimentaires : la consommation de choux et de choux de Bruxelles permet de

détoxifier un cancérigène apporté par les viandes, l'indole-3-carbinol favorise l'élimination de l'aflatoxine... [44].

Certains minéraux et vitamines pourraient aussi moduler les activités enzymatiques de ces enzymes de détoxification [38].

II.1.4.3. FRUITS ET LEGUMES ET PROTECTION DE L'ADN

L'ADN peut subir des altérations sous l'effet des espèces oxygénées réactives ou de cancérigènes à actions directes ou non. Le maintien de l'intégrité de l'ADN est également sous la dépendance du statut en folates.

La protection de l'ADN contre les substances oxygénées réactives passe par deux systèmes de défense : les systèmes de défense antioxydants constitués par des métalloenzymes, comme la glutathion peroxydase, et les microconstituants antioxydants, telle que la vitamine C. De nombreux constituants participent à ces défenses : vitamines antioxydantes C ou E, les caroténoïdes [38], le sélénium et le manganèse,... [42]. L'alimentation module certainement l'efficacité de ces systèmes de défenses antioxydantes, ce qui sera détaillé dans la partie les concernant [5].

La vitamine B6 est elle, de son côté, impliquée dans le transfert des unités monocarbonées et joue donc un rôle important dans la réparation, la synthèse et la méthylation de l'ADN. Ainsi, certaines études suggèrent que la pyridoxine pourrait protéger de la survenue du cancer de l'œsophage et de la prostate [22].

II.1.4.4. FRUITS ET LEGUMES, ONCOGENES ET GENES SUPPRESSEURS DE TUMEUR

Certaines études montrent que des composants végétaux ont la capacité d'induire le gène p53 et donc de favoriser l'apoptose. Cette induction peut avoir un effet favorable, dans les phases tardives de la cancérogenèse, en permettant l'élimination des cellules tumorales.

Les glucosinolates et les composés soufrés des *Allium* semblent, notamment par ce mécanisme, induire l'apoptose. Mais, les composés soufrés des *Allium* agissent aussi au niveau des protéines Bcl-2. Le gène *BCL2* est un oncogène activé dans certains cancers comme les leucémies et permet de rallonger la durée de vie de la cellule [42].

II.1.4.5. FRUITS ET LEGUMES, ET PROLIFERATION CELLULAIRE

Les sulfures d'allyle des *Allium* [22] et les monoterpènes [42] peuvent aussi inhiber *in vitro* la croissance cellulaire et des études animales montrent qu'ils inhibent la formation de tumeur au niveau du colon.

Les extraits de raisins et l'auraptène contenue dans les agrumes ont démontré, chez le rat, un effet protecteur vis-à-vis du développement des carcinomes hépatiques [22].

Certaines vitamines et le calcium semblent aussi moduler la prolifération cellulaire [38].

II.1.4.6. FRUITS ET LEGUMES, ET SYSTEME IMMUNITAIRE

Les fruits et les légumes modulent à différents niveaux les capacités de défense immunitaire, comme le montre plusieurs exemples.

Tout d'abord, l'effet protecteur des *Allium* vis-à-vis du cancer de l'estomac semble notamment passer par un effet direct sur la prolifération d'*Helicobacter pylori*, principal agent causal de ce cancer. En effet, les composés organosoufrés et les flavonols constituant les *Allium* possèdent une action antibactérienne, bien que ceci ne soit confirmé par aucune étude à l'heure actuelle. En plus de cet effet direct, il semble que cette action antibactérienne puisse inhiber la re-colonisation de l'estomac par cette bactérie, après qu'elle ait provoqué une atrophie de la muqueuse. Aujourd'hui, aucune preuve scientifique ne va en faveur ou contre cette hypothèse. Seule une étude animale montre que l'ail semble associé à une réduction de l'importance des gastrites dues à *Helicobacter pylori*.

Ensuite, les composés des fruits pourraient influencer directement sur l'infection par le virus Epstein-Barr, ce qui diminuerait le risque de cancer du nasopharynx [22].

II.1.4.7. AUTRES HYPOTHESES D' ACTIONS DES FRUITS ET LEGUMES

L'effet protecteur des légumes semblent, également, être dû à un effet sur les concentrations en hormones stéroïdes sanguines.

Les fruits, quant à eux, paraissent exercer leur action protectrice vis-à-vis du cancer de l'estomac, notamment par les mécanismes précédents, mais aussi par un impact sur la formation de nitrosamines et sur l'inflammation provoquée par *Helicobacter pylori* [22].

Il semble que l'ail, s'il est ajouté au steak avant la friture, puisse réduire la formation des amines hétérocycliques synthétisées lors de la cuisson de la viande et qui seront décrites ultérieurement [44].

II.1.4.8. FRUITS ET LEGUMES : UNE SYNERGIE D'ACTION

Il est difficile d'associer chaque action observée à un constituant végétal précis, d'autant que comme nous venons de le voir, plusieurs composants partagent des actions communes. Ainsi, se pose la question d'une synergie d'action entre les différents constituants des fruits et des légumes. En effet, il semble que l'effet protecteur reconnu des fruits et des légumes soient du à l'ensemble des mécanismes auxquels ils participent, aux différents niveaux de la cancérogenèse. Au-delà du cumul de ces nombreux effets, il semble qu'ils agissent de manière synergique [22]. En effet, des études dose-effet antioxydant montrent que l'activité antioxydante d'un mélange de fruits (myrtille, orange, pomme et raisin) est supérieure à l'activité oxydante d'un fruit pris isolément [55].

II.1.4.9. FRUITS ET LEGUMES, ET LES AUTRES ALIMENTS

Le tableau 1 permet de mettre en avant l'effet protecteur convaincant des fruits et des légumes sur les cancers de la sphère digestive. Cette conclusion est en mettre en relation avec le degré de connaissance actuel de ces cancers. En effet, il s'agit de cancers pour lesquels un élément cancérogène initiateur est bien connu (alcool, tabac...) contrairement aux autres catégories de cancers. Ainsi, alors que dans le cas des cancers de la sphère digestive, la bonne compréhension de la cancérogenèse, permet de poser l'hypothèse d'un bénéfice des fruits et des légumes, basé sur leur richesse en microconstituants, les moindres connaissances concernant la cancérogenèse des autres cancers laissent suggérer une synergie d'action entre les fruits et les légumes et d'autres aliments. Il paraît donc indispensable de mener des études basées sur les interactions entre les aliments et non plus seulement sur un aliment cible [42].

II.1.5. RECOMMANDATIONS

Etant donné que l'effet protecteur des fruits et des légumes sur de nombreux cancers mis en avant de manière probante par de nombreuses études, passe par des mécanismes insuffisamment compris et maîtrisés, les recommandations nutritionnelles doivent rester globales. Ainsi, on ne peut conseiller une consommation spécifique de tel fruit ou légume, et encore moins de tel ou tel composant.

Le PNNS2 conseille, ainsi, une consommation quotidienne minimale en fruits et en légumes supérieure à 400 g [55]. En effet, cette consommation devrait représenter au moins 7% de l'apport calorique journalier total [5], qui se situe aux alentours de 2500 kcal pour les hommes et 2000 kcal pour les femmes [39]. Le PNNS1 recommande aussi, une consommation en fruits et en légumes variée, tout au long de l'année. La simplification « éducative » proposé au final est une consommation de « au moins 5 fruits et légumes par jour » et ce quelque soit leur forme (crus, cuit, frais, surgelés ou en conserve). Ceci permettrait d'atteindre le minimum de 400 g de fruits et de légumes conseillés [5].

En ce qui concerne, l'intérêt de la supplémentation (sous forme de comprimés, gélules...) en quelque constituant de fruits et légumes que ce soit, il convient de rester prudent.

En effet, les résultats de SU.VI.MAX ont été assez décevants, quant à l'intérêt d'une supplémentation en antioxydants. En effet, l'étude a montré un bénéfice de cette supplémentation uniquement chez les hommes, avec un risque cancéreux globalement diminué de 31% vis-à-vis des hommes non supplémentés. Elle n'a démontré aucun effet protecteur chez les femmes, probablement parce que celles-ci, plus grandes consommatrices de fruits et de légumes que les hommes, présentaient, par rapport à eux, un statut initial en antioxydants supérieur [39].

De plus, bien que la concentration plasmatique en nutriments soit fonction de la dose ingérée, il semble que lors d'apports très élevés, la concentration plasmatique atteigne un plateau. Ainsi, pour la vitamine C, ce plateau est atteint pour 200 mg/jour, ce qui correspond au double de l'apport nutritionnel recommandé. La vitamine C en excès est alors éliminée dans les urines. Il est donc inutile et inefficace de recommander des doses supra nutritionnelles, pour quelque objectif que ce soit [42].

Cependant, le marché des compléments alimentaires est en pleine augmentation : alors que 11.2% de la population consommait des suppléments alimentaires en 2004, 19.4% en consommait en 2006. Il est donc indispensable de rappeler qu'un apport quotidien en fruits et en légumes répondant aux recommandations, est à privilégier vis-à-vis de toute forme de supplémentation, pour trois principales raisons.

Tout d'abord, l'apport de fruits et de légumes contribue à une diminution de la prise de poids, contrairement aux compléments alimentaires. En effet, la consommation de fruits et les

légumes déclenche la satiété et leur consommation, à la place de produits gras et/ou sucrés, limite l'apport énergétique total, grâce à leur faible densité énergétique.

De plus, il existe, comme décrit précédemment, une synergie d'action entre les différents composants contenus. Par exemple, l'activité antioxydante d'une pomme est plus importante que l'activité antioxydante de l'équivalent en vitamine C de ce fruit.

Enfin, il est indispensable de rappeler les risques liés à la consommation excessive de suppléments alimentaires. Il apparaît que l'apport de compléments alimentaires à base de β -carotène chez le fumeur augmente considérablement le risque de cancer du poumon, contrairement à l'apport alimentaire en β -carotène. Cette relation sera approfondie ultérieurement.

Ainsi, la PNNS2 déconseille le recours aux compléments alimentaires et privilégie une alimentation variée et équilibrée [55].

II.2. LE SURPOIDS ET L'OBESITE

Le surpoids et l'obésité répondent à des définitions précises basées sur l'Indice de Masse Corporelle, IMC ou BMI (*Body Mass Index*). Cet indice correspond au rapport poids (kg)/ [taille(m)]² et permet de définir des tranches de valeurs : de 19 à 25 l'IMC est correct ; au dessus de 25 il y a surpoids [45] ; de 30 à 34.9 on parle d'obésité stade I (modérée) ; de 35 à 39.9 d'obésité stade II (sévère) et au delà de 40 l'obésité, de stade III, est dite très sévère [46]. L'interprétation de l'IMC n'est applicable que pour les sujets âgés de 18 à 70 ans. L'IMC n'est pas utilisable chez l'enfant, la femme enceinte, le sportif très musclé ou les personnes âgées.

Il existe trois différentes morphologies de l'obésité, qu'il est indispensable de distinguer puisque leurs conséquences morbides sont différentes.

On parle d'obésité androïde pour désigner une répartition prédominante des graisses au niveau de la partie supérieure du corps (majoritairement au niveau du tronc et de l'abdomen). Cette obésité touche surtout les hommes. On peut quantifier cette répartition par le tour de taille ou le rapport taille/hanche, moins utilisé en pratique [47]. Le tour de taille doit être inférieur à 88 cm pour une femme et 102 cm pour un homme, pour se situer dans des valeurs normales [48]. En ce qui concerne le rapport taille/hanche, il se situe respectivement aux alentours de 0.8 ou 0.95 pour une femme ou pour un homme à IMC « normaux ». On parle d'obésité abdominale quand ce rapport est supérieur à 0.85 chez la femme et à 1 chez l'homme.

L'obésité peut aussi être gynoïde, ou glutéo-fémorale, quand les graisses se situent au niveau des hanches, fesses, cuisses, c'est-à-dire plutôt dans la partie inférieure du corps. Cette obésité est largement plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Le rapport tour de taille/hanche étant alors inférieur à 0.8 pour la femme et à 0.95 pour l'homme, bien que très peu d'hommes développent une telle obésité. Ainsi, cet indice présente peu d'intérêt pour quantifier cette obésité.

L'obésité peut enfin être mixte, quand le tissu adipeux est réparti de manière uniforme sur le corps. Le rapport tour de taille/hanche se situe alors entre 0.80 et 0.85 pour une femme et 0.95 et 1 pour un homme.

Les mesures du tour de taille et du rapport tour de taille/hanche, bien qu'utilisables pour différencier les trois types morphologiques de l'obésité, sont insuffisantes pour évaluer les conséquences de l'obésité.

En effet, elles ne permettent pas de distinguer la graisse sous-cutanée, de la graisse intra-abdominale ou péri-viscérale. Or, cette dernière est largement incriminée dans la survenue de l'insulinorésistance. L'utilisation de l'imagerie permet de visualiser cette masse grasse viscérale.

De façon générale, l'obésité de type gynoïde est associée à une répartition sous-cutanée des graisses, et l'obésité androïde à une localisation péri viscérale des graisses. C'est cette dernière qui est impliquée dans bon nombre de pathologies [47].

II.2.1. LE CONSTAT

II.2.1.1. LA SITUATION MONDIALE

Alors qu'il y a une trentaine d'année environ, l'obésité était un problème de santé spécifique aux Etats-Unis [46], depuis 2003 la FAO et l'OMS décrivent une épidémie mondiale. En effet, aujourd'hui, un milliard d'individus sont en surpoids dont 300 millions sont obèses. Ce phénomène s'observe à la fois dans les pays développés et en développement [49].

En ce qui concerne les pays industrialisés, les courbes de prévalence de l'obésité montrent toutes la même tendance, plus ou moins marquée, depuis 1980 [50].

Le cas américain reste, à l'échelle planétaire, le triste témoin de ce fléau. En effet, 2/3 de la population américaine est en surpoids et 1/3 est obèse. Ce phénomène a une large prédominance féminine avec 33% de femmes obèses, dont 6% en obésité morbide, contre 28% d'hommes obèses, dont 3% ayant un IMC supérieur à 40 [48].

De façon générale, le continent américain, l'Australie, la Nouvelle-Zélande, les îles du pacifique (Tonga, Samoa) sont fortement touchés par l'obésité. Par exemple au Samoa près de 30% des hommes et 60% des femmes sont obèses.

Les pays asiatiques, où la population reste indéniablement plus mince, montrent également une évolution alarmante, puisqu'en 10 ans la fréquence de l'obésité a doublé chez les jeunes [51].

En Europe, la prévalence de l'obésité croît des pays du Sud, où elle est comprise entre 15 et 20%, vers ceux du Nord, où elle atteint 20 à 30% de la population [49]. Le pays ayant l'évolution la plus significative est l'Angleterre : l'obésité y a été multipliée par deux entre 1985 et 1995 [46].

Les pays en développement ne sont pas épargnés [49]. En effet, au fur et à mesure de leur occidentalisation, les zones urbaines voient leurs prévalences de l'obésité augmenter, contrairement aux zones rurales, où persistent des modes de vie et d'alimentation traditionnels. Cette observation met en avant les habitudes néfastes de consommation et de vie des pays occidentaux [50].

II.2.1.2. LA SITUATION FRANÇAISE

En France, l'enquête la plus récente, ObEpi-Roche 2006, montre que les chiffres de l'obésité s'atténuent et que ceux du surpoids tendent à se stabiliser.

En effet, selon les différentes enquêtes (INSEE 1980 et 1991 et ObEpi 1997, 2000, 2003 et 2006) la prévalence de l'obésité chez les adultes français était respectivement de 6.1%, 6.5% [46], 8.2%, 9.6%, 11.3% et 12.4% [52, 53]. Ainsi, l'augmentation moyenne relative de l'obésité entre 1997 et 2006 est estimée à 5.7 % par an [53].

Le surpoids concerne lui, en 2006, 29.2% de la population.

Au final, en 2006 près de 20 millions de français étaient concernés par le surpoids ou l'obésité. Il semble donc qu'il y ait une atténuation de l'épidémie.

Mais ce constat positif masque une observation inquiétante : alors que le nombre de sujets en surpoids n'augmente pas, la prévalence des formes graves de l'obésité, elle, croît dramatiquement depuis 1997. C'est ainsi que la prévalence de l'obésité morbide a quasiment triplé entre 1997 et 2006. Ces chiffres sont mis en avant dans la figure 8 suivante.

Enfin, l'étude ObEpi-Roche 2006 met en avant un tour de taille moyen évalué aujourd'hui à 88 cm, soit une augmentation de près de 4 cm entre 1997 et 2006. Il a considérablement augmenté pour les femmes : augmentation de 4.5 cm contre 2.4 cm pour les hommes. Ce constat confirme l'aggravation des cas graves d'obésité, puisque cette répartition abdominale ou androïde des graisses est certainement la plus à risque pour de nombreuses pathologies, dont le cancer.

Il existe des disparités en fonction du sexe, de l'âge et des régions. Les disparités fonction des niveaux socio-économiques sont également réelles, mais ne seront pas traitées ici.

Le sexe masculin est plus touché par le surpoids puisque 35.6% des hommes contre 23.3% des femmes, en 2006, étaient concernés [53]. En ce qui concerne l'obésité, bien que les prévalences des deux sexes soient voisines [50], l'obésité féminine augmente plus rapidement que l'obésité masculine [53] et les femmes sont plus touchées par l'obésité morbide.

La prévalence de l'obésité augmente avec l'âge puisque, schématiquement elle double entre 20 et 30 ans et 30 et 50 ans [47]. Elle devient maximale pour les 55-64 ans, puis diminue pour les sujets les plus âgés [46].

L'obésité de enfant, bien que différente de celle des adultes, n'est pas à négligée car la plupart des enfants obèses deviennent des adultes obèses [55]. Chez l'enfant, l'obésité touche autant les garçons que les filles et ce, dès l'âge de 2 ans. On constate une augmentation franche et inquiétante de l'obésité depuis 1960 passant de 3% pour les enfants de 5 à 12 ans à 13-15% pour les enfants du même âge, en 2006. Cette évolution est comparable à celle observée aux Etats-Unis entre 1971 et 1999 et ceci fait redouter un rebond de l'obésité et du surpoids dans les années à venir [46].

Enfin, les variations régionales sont caractéristiques. Le Nord, l'Est et le bassin parisien sont largement plus touchés, avec des prévalences respectives en 2006 de 18.1%, 14.1% et 13.4%, comme le montre la figure 9. Le sud de la France est le moins atteint par l'obésité et le surpoids [48]. Ces observations peuvent s'expliquer par des différences socio-économiques et culturelles [50].

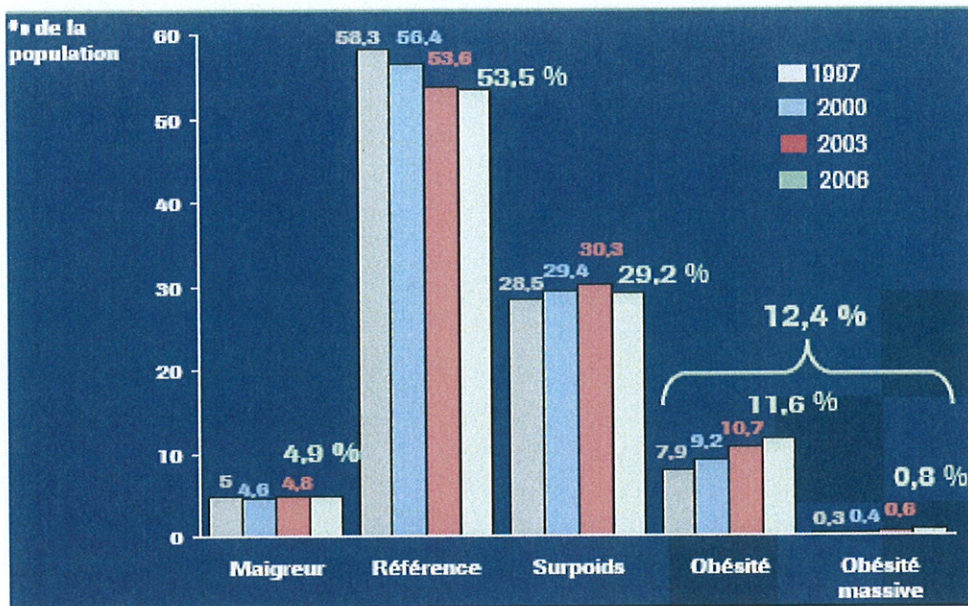


Figure 8-Evolution de l'IMC depuis 1997 en France [53].

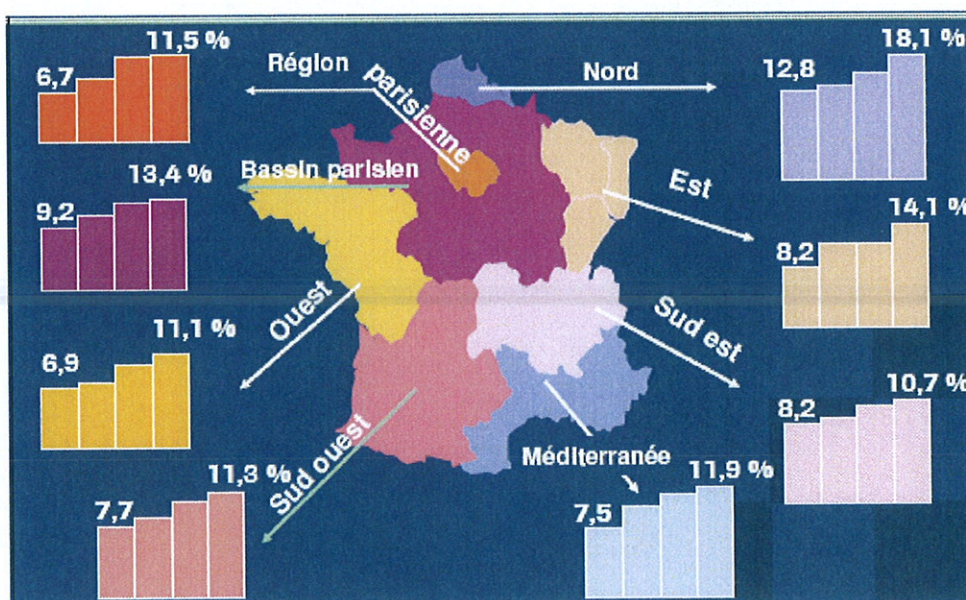


Figure 9-Prévalence de l'obésité en France en fonction des régions [53].

II.2.2. LES CANCERS LIES A L'OBESITE

En 2001, d'après les valeurs obtenues sur les cancers du colon, de l'endomètre, de la prostate, du sein (post ménopausique), du rein et de la vésicule biliaire, respectivement 3% et 6% des cancers étaient, en France, attribuables à l'obésité chez les hommes et chez les femmes [55].

II.2.2.1. LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE

Trois études de cohorte et neuf études cas-témoin ont analysés la relation entre l'indice de masse corporelle et le risque de cancer de l'œsophage. La majorité a mis en avant une augmentation du risque de cancer de l'œsophage lors de l'élévation de l'IMC. La relation entre le surpoids et/ou l'obésité et le cancer de l'œsophage est qualifiée de convaincante.

Cette relation semble linéaire : en effet, une méta-analyse a évalué l'augmentation du risque à 55% lors d'une élévation de l'IMC de 5 points [22].

II.2.2.2. LE CANCER DE L'ENDOMETRE

Il s'agit du cancer des organes génitaux féminins le plus fréquent au monde. En Europe, son incidence est de 15 cas pour 100 000 femmes. Son incidence est en augmentation en France [2].

Le cancer de l'endomètre est l'un des exemples le plus démonstratifs de la corrélation existant entre cancer et masse corporelle. En effet, une femme obèse a 2 à 6 fois plus de risques de développer ce cancer qu'une femme mince [3]. La relation est linéaire et le risque relatif est estimé à 1.52 par tranche de 5 points d'IMC.

Il semble qu'une répartition androïde ou abdominale de la masse grasse ait un effet plus procancéreux qu'une répartition plus homogène de l'obésité [22].

II.2.2.3. LE CANCER DU SEIN

Une femme sur 10 sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie, plus de 10 000 françaises en meurent chaque année... . A la lecture de ces chiffres alarmants, il paraît fondamental de mieux cibler les facteurs de risque pour mettre en place des mesures de prévention efficace. L'impact de la nutrition dans la survenue de ce cancer n'est pas à négliger, à la fois par les conséquences d'une masse corporelle élevée, mais aussi par l'effet de certains aliments que nous détaillerons par la suite [2].

La relation entre le cancer du sein et la masse corporelle est moins claire et il convient de distinguer le risque de survenue du cancer du sein avant et après ménopause.

Avant la ménopause, un IMC élevé semble être protecteur du cancer du sein [3]. La relation entre l'élévation de l'IMC et la diminution du risque cancéreux semble linéaire : lors

d'une augmentation de 5 points de l'IMC, le risque de développer un cancer du sein diminue de 15%.

Après la ménopause, la relation semble s'inverser. En effet, l'obésité aggrave le risque de ce cancer par un facteur de 1.1 à 2, vis-à-vis des femmes à IMC normal [5]. La relation entre l'élévation de l'IMC et le risque de cancer du sein post-ménopausique est linéaire : le risque relatif augmente, en effet, de 1,03 pour 2 kg/m², ce qui conduit à une augmentation du risque de 8% par tranche de 5 points d'IMC, d'après une méta-analyse des études de cohorte.

Certaines études mettent en avant que ce sont les kilos excédentaires pris au cours de la vie adulte qui seraient en cause dans le cancer du sein post ménopausique [22].

L'obésité androïde ou abdominale est surtout mise en cause, avec un rapport tour de taille/tour de hanche supérieur à 0,9 [5]. Il semblerait que ce caractère procancéreux de l'adiposité abdominale ne soit mis en jeu que chez des femmes aux antécédents familiaux de cancer du sein [2]. Cependant, les auteurs divergent sur ce sujet [22].

II.2.2.4. LE CANCER DU COLON

Ce cancer constitue un problème majeur de santé publique dans nos pays industrialisés et son mauvais pronostic, doit en faire une cible majeure de la prévention. Le parallélisme évident entre l'incidence de ce cancer et le niveau de développement du pays pose la question de l'impact de notre mode de vie occidental sur la survenue de ce cancer, notamment en ce qui concerne nos habitudes nutritionnelles. Il semble, en effet, que la prévention du cancer colorectal, passe par une modification de notre diététique en termes de masse corporelle, entre autre [2].

Cependant, la relation entre le cancer du colon et l'obésité ou le surpoids est délicate à mettre en évidence.

En effet, bien qu'il semble que l'obésité puisse être considérée comme un facteur de risque dans la survenue des cancers et des adénomes du colon, le lien entre l'obésité et d'autres facteurs de risques de ce cancer complexifie la relation. L'obésité ne peut, en réalité, être totalement distinguée d'un apport calorique excédentaire ou de la sédentarité. Or, ces deux éléments favorisant eux-mêmes le cancer du colon, la relation causale entre l'obésité et le cancer du colon devient ainsi difficile à isoler et à évaluer [5].

Une méta-analyse des études de cohorte a montré que la relation entre l'augmentation de l'IMC et le risque de cancer colorectal est linéaire et estime que le risque relatif est de 1.03 par kg/m^2 . Ainsi, lors d'une augmentation de 5 points de l'IMC, le risque de développer un cancer colorectal augmente de 15%.

Il semble que le lien entre l'obésité et le cancer du colon soit convaincant en cas d'obésité abdominale, vis-à-vis d'une obésité à répartition moins localisée : le risque relatif est de 1,05 par tranche de 2.5 cm de tour de taille supplémentaire [22].

II.2.2.5. LE CANCER DU PANCREAS

Un grand nombre d'études de cohorte et de cas-témoins ont évalué la relation entre le surpoids et/ou l'obésité et le cancer du pancréas. La majorité d'entre elles mettent en évidence le lien convaincant entre l'obésité et/ou le surpoids et le cancer du pancréas.

Une méta-analyse portant sur les études de cohorte met en avant une augmentation du risque relatif de 1.14 par 5 kg/m^2 . Elle montre ainsi l'existence d'une relation linéaire entre le risque de cancer du pancréas et l'élévation de l'IMC, non retrouvé dans les études cas-témoins. Là encore, l'obésité abdominale semble être la plus promotrice et le risque relatif semble est respectivement évalué à 1.32 et 1.74 pour 20 cm de tour de taille supplémentaire chez les femmes et chez les hommes [22].

II.2.2.6. LE CANCER DU REIN

Le cancer du rein est le 15^{ème} cancer en termes d'incidence dans le monde. Il prévaut dans les pays en développés. En Europe occidentale, il constitue le 6^{ème} cancer le plus courant et son incidence est particulièrement élevée en république Tchèque, dans les pays Scandinaves et en France, dans le Bas-Rhin [3]. En France, on estime à 8293 le nombre de cas de cancer du rein en 2000 [12]. Les hommes sont généralement plus touchés que les femmes. Un des facteurs de risque principal est le tabagisme.

Mais l'obésité est un des autres facteurs de risque de ce cancer, en particulier chez la femme [3]. La relation entre l'élévation de l'IMC et l'augmentation du risque cancéreux est convaincante et linéaire, comme le montre la méta-analyse de sept études de cohortes : le risque relatif est de 1.31 par tranche de 5 kg/m^2 [22].

II.2.2.7. LES AUTRES CANCERS

Il semble également probable que la masse corporelle élevée puissent accroître le risque de cancer de la vésicule biliaire, de façon directe et indirecte [22].

Le cancer de la prostate semble lui aussi être sous l'influence promotrice d'une masse corporelle élevée [54].

Les liens entre la masse corporelle élevée et les cancers du poumon et du foie sont encore flous mais certaines études épidémiologiques semblent suggérer qu'un IMC élevé est associé à une augmentation du risque des cancers du poumon et du foie [22].

II.2.2.8. IMC ET RISQUE CANCEREUX

Au final, une méta-analyse d'études de cohorte réalisées dans le cadre du rapport du second rapport du WCRF, estime l'augmentation du risque de cancer lors de l'augmentation corporelle de 5 points d'IMC, ce qui correspond à un changement de catégorie d'IMC. En fonction des localisations cancéreuses, le risque augmente de 8 à 55%, comme le montre le tableau 2 suivant.

Localisation	Pourcentage d'augmentation du risque de cancers pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m ² *
Adénocarcinome de l'oesophage	55
Endomètre	52
Rein	31
Côlon-rectum	15
Pancréas	14
Sein (après la ménopause)	8

Tableau 2- Estimation, pour les relations jugées convaincantes, de l'augmentation du risque de cancer lors d'une augmentation de la corpulence de 5 points d'IM [55].

En moyenne, le risque relatif de mortalité par cancers est estimé respectivement à 52% chez les hommes et 62% chez les femmes ayant un IMC supérieur à 40 kg/m², par rapport aux hommes et aux femmes à IMC normal [55].

II.2.2. LES MECANISMES PRO CANCEREUX COMMUNS A TOUS CES CANCERS

Plusieurs mécanismes cancéreux communs expliquant la relation entre ces cancers et la masse corporelle sont bien identifiés, et sont directement liés aux propriétés sécrétoires des adipocytes [22].

En effet, alors qu'il y a quelques années le tissu adipeux était considéré comme un « vulgaire » tissu de stockage, au fil des découvertes, il s'est révélé jouer divers rôles fondamentaux ⁴⁶. Il les exerce grâce aux nombreuses sécrétions, de facteurs protéiques ou lipidiques, qu'il élabore. Selon les auteurs, ces molécules synthétisées et excrétées par l'adipocyte sont qualifiées d'« adipokines » [50] ou d'« adipocytokines » [46]. Ces sécrétions sont à l'origine de modifications des concentrations de certaines hormones et facteurs de croissance et de la modulation de l'état inflammatoire [22].

II.2.2.1. OBESITE ET INSULINORESISTANCE

Une des adipocytokines synthétisées par les adipocytes est le TNF-alpha, *tumor necrosis factor alpha* [46]. Ce sont probablement les macrophages du tissu adipeux qui jouent un rôle important dans cette synthèse [50]. Le TNF-alpha est, entre autres rôles, responsable de la modification de la sensibilité à l'insuline observée chez les sujets obèses et/ou en surpoids.

En effet, le TNF-alpha, synthétisé par l'adipocyte, agit via deux types de récepteurs cellulaires à la surface de l'adipocyte, dont TNF-R1. Ce dernier, en inhibant indirectement l'activité kinase du récepteur insulinique, est à l'origine de l'inhibition de l'entrée à l'intérieur de la cellule du glucose, sous l'effet de l'insuline [46].

En plus de cet effet direct sur l'entrée du glucose dans la cellule, le TNF-alpha pourrait également induire, de façon indirecte, l'insulinorésistance car il favorise la synthèse de résistine. Or, cette hormone peptidique, très peu produite par l'adipocyte humain, inhibe, chez l'animal, le captage du glucose par les muscles squelettiques. Cependant, son réel impact chez l'homme reste à préciser [50].

L'insulinorésistance engendrée par la synthèse du TNF-alpha est majoritairement observée en cas d'obésité abdominale. Cette résistance à l'insuline induit une réponse pancréatique compensatrice passant par l'augmentation de la synthèse d'insuline. Ainsi, la

concentration sanguine en insuline des sujets obèses est plus élevée que celle des sujets aux IMC normaux. L'*Insuline Growth Factor 1* ou IGF-1 est un facteur de croissance, retrouvé à une concentration élevée chez les sujets obèses et/ou en surpoids. Ceci est dû au fait que la synthèse hépatique d'IGF-1 est stimulée par l'insuline [22].

D'autres adipokines semblent moduler la sensibilité à l'insuline : il s'agit de l'adiponectine, de la visfatine et de l'adipsine/ASP [50].

L'insuline et l'IGF-1 influencent la cancérogenèse puisqu'ils peuvent faciliter la croissance des cellules cancéreuses. En effet, l'insuline se lie à ses récepteurs spécifiques situés sur les cellules cancéreuses. Elle induit la synthèse d'IGF-1, qui lui-même favorise le passage de la cellule de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire [5]. De plus, l'insuline en se fixant sur le récepteur de l'IGF-1 induit des effets prolifératifs.

Au final, l'hyperinsulinisme et/ou l'insulinorésistance engendrés par l'obésité et/ou le surpoids augmentent le risque de cancer du sein [5], du colon, de l'endomètre et certainement du foie et du pancréas [22]. Il semble aussi que les taux élevés en IGF-1 soient associés à un risque accru de cancer de la prostate [54] et du colon [56].

II.2.2.2. OBESITE ET HORMONES SEXUELLES

Les taux des hormones stéroïdes sexuelles sont eux aussi modifiés par une masse corporelle élevée. Ainsi, l'obésité et le surpoids modifient les taux d'androgènes, d'estrogènes et de progestérone [22].

Etant donné la composition du tissu adipeux, riche en aromatase P450 [46], on assiste à la transformation des androstène-dione en œstrone [3]. Ainsi, pour les femmes ménopausées et pour les hommes, les adipocytes sont le principal lieu de la synthèse oestrogénique.

En outre, les taux élevés d'insuline et IGF-1 semblent également participer à l'hyperestrogénie, pour les deux sexes, et en plus ils pourraient accroître les taux de testostérone chez la femme, notamment en cas d'obésité morbide [22].

Des taux élevés en testostérone sont également associés à un risque de cancer de la prostate.

Ces taux élevés en hormones stéroïdes, estrogènes et androgènes, s'expliquent aussi par un autre profil métabolique associé à l'obésité : des taux bas en globuline SHBG ou *Sex-hormone binding globulin*, qui se lie avec ces hormones. Ainsi, la fraction libre, donc biodisponible, en hormones sexuelles, augmente [57].

Les stéroïdes sexuels participent à la répartition de la masse grasse, plus fréquemment abdominale chez l'homme que chez la femme. Cependant, les femmes qui présentent un syndrome des ovaires poly-kystiques, sous l'effet de l'hyper androgénie, sont elles à risque de développer une obésité androïde [50].

L'hyperestrogénie est associée à un risque accru de cancer de l'endomètre, à cause de l'importance de la stimulation ostrogénique sur la muqueuse [3]. Ces taux élevés d'estrogènes résultant de l'action de l'insuline, de la SHBG, et des hormones stéroïdes sont aussi impliqués dans la survenue du cancer du sein post-ménopausique, et certainement dans le cancer du colon et de la prostate [57]. Cependant, il ne faut pas perdre de vue que les taux d'estrogènes sont influencés par de nombreux autres facteurs, complètement indépendants de la nutrition, tels que l'âge des premières règles, le nombre de grossesses, l'allaitement... [3].

II.2.2.3. OBESITE ET LEPTINE

La leptine est une adipocytokine synthétisée par les adipocytes [50]. L'obésité induit donc, fréquemment chez les sujets obèses, une augmentation de la concentration sanguine en leptine [22].

Cette hormone possède différents rôles majeurs. Elle participe notamment au contrôle de la sécrétion d'insuline et du transport du glucose, et régule la prise alimentaire.

Sa synthèse est sous la dépendance de nombreux facteurs, dont les hormones sexuelles. En effet, alors que la testostérone diminue sa synthèse, les estrogènes l'induisent [50]. Cette stimulation oestrogénique participe avec d'autres facteurs à l'augmentation du taux élevé de leptine, retrouvé chez les sujets obèses.

Cette forte concentration en leptine est associée à un risque accru de cancer du colon et de la prostate car cette hormone favorise la prolifération des cellules précancéreuses et cancéreuses [5].

II.2.2.4. OBESITE ET ETAT INFLAMMATOIRE

Les adipocytes sont capables de synthétiser des facteurs pro-inflammatoires tels que le TNF-alpha et l'IL-6. L'une et/ou l'autre de ces molécules modulent la synthèse par l'adipocytes des protéines responsables d'un état inflammatoire chronique, retrouvé en cas d'obésité [46]. Cet état est caractérisé par des taux élevés de TNF-alpha, d'IL 6 [22] et des autres cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18...) [50], de la protéine C réactive et aussi de leptine, elle-même pro-inflammatoire [22]. Certaines hypothèses scientifiques proposent que ces concentrations élevées des marqueurs de l'inflammation s'expliquent par des origines autres qu'adipocytaires et il n'est pas exclu que ces facteurs puissent, par exemple, être synthétisés par le foie ou le système immunitaire. En ce qui concerne leur synthèse par les adipocytes, il semble que les macrophages qui infiltrent le tissu adipeux, y jouent un rôle important, mais encore mal défini.

Cet état pro-inflammatoire de bas niveau a deux conséquences majeures. Tout d'abord, de plus en plus de données mettent en avant qu'il participe à l'insulinorésistance [50]. Ensuite, l'inflammation favorise le développement cancéreux, notamment lors de la phase de promotion car celle-ci tend à augmenter la prolifération et l'angiogenèse et tend à inhiber l'apoptose [22].

II.2.3. LES MECANISMES PRO CANCEREUX PROPRES A CHAQUE TYPE DE CANCER

II.2.3.1. LE CANCER DE L'ENDOMETRE

Il s'agit d'un cancer favorisé par toutes les situations d'hyperestrogénie.

Ainsi, via les mécanismes communs décrits ci-dessus, l'obésité et/ou le surpoids favorisent la survenue de ce cancer.

Cependant, de nombreux autres éléments, en favorisant une forte concentration en estrogènes, induisent également ce cancer, et en constituent des facteurs de risques. Il s'agit par exemple de la nulliparité ou de l'âge tardif de la ménopause. Au niveau nutritionnel, certaines habitudes alimentaires, que nous détaillerons par la suite, participent à la survenue du cancer de l'endomètre [2].

II.2.3.2. LE CANCER DU SEIN

Nos habitudes nutritionnelles impactent de différentes façons la survenue de ce cancer. En effet, non seulement de nombreux aliments semblent moduler la survenue du cancer du sein, mais aussi, comme nous l'avons vu, la masse corporelle élevée favorise son développement [2].

La relation entre le cancer du sein et l'IMC est différente selon que la femme est en pré ou post -ménopause.

Avant la ménopause, l'obésité favorise les cycles anovulatoires [5]. Or, il semble que les cycles anovulatoires protègent de la survenue de cancer du sein vis-à-vis des cycles ovulatoires [3], car ils sont associés à un niveau d'estrogènes plus faible [22].

Après la ménopause, l'obésité induit la synthèse périphérique d'oestrogènes, alors que la synthèse des gonades n'a plus lieu [3]. On assiste, en effet, à une hyperestrogénie due à la conversion des androgènes en estrogènes, sous l'action des enzymes du tissu adipeux [2].

II.2.3.2. LE CANCER DU COLON

Etant donné les difficultés rencontrées pour isoler l'impact de la masse corporelle de l'apport énergétique excédentaire et de la sédentarité sur le cancer du colon, les mécanismes en cause restent mal connus [5]. En effet, la consommation excessive de certains aliments, détaillés par la suite, induit la survenue de l'obésité mais favorise également directement la cancérogenèse colorectale. De plus, notre activité physique habituelle détermine notre niveau de sédentarité, qui lui-même peut expliquer une prise de poids excédentaire, non sans conséquence dans la survenue de ce cancer [2].

Il semblerait que l'insulinorésistance ou/et l'hyperinsulinisme engendrés notamment par l'obésité et le surpoids participent à la cancérogenèse colique [5].

II.2.3.2. LE CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE

En plus des mécanismes communs décrits précédemment, l'obésité est connue comme un facteur favorisant la formation de calculs biliaires, qui eux même sont considérées comme des facteurs de risque du cancer de la vésicule biliaire.

L'hypersaturation de la bile en cholestérol est à l'origine de la formation de ces calculs riches en cholestérol. L'origine du cholestérol n'est pas toujours due à un apport exogène excédentaire. En effet, il apparaît que les femmes synthétisent plus de cholestérol que les hommes. De plus, il semble que l'insulinorésistance induise la synthèse hépatique de cholestérol et diminue son absorption. Cette insulinorésistance est elle directement liée à l'obésité, surtout de type androïde. Enfin, un régime hypo-calorique excessif, amenant une perte trop rapide de poids, est un autre facteur de risque de la formation de calculs biliaires [22].

II.2.3. LES RESULTATS RECENTS

Au delà d'un IMC élevé, les études ciblent de plus en plus l'obésité abdominale, probable réel facteur de risque de ces cancers, notamment pour le cancer du colon et très certainement pour celui du pancréas, du sein post-ménopausique et de l'endomètre.

Il apparaît que ces différentes modifications hormonales et inflammatoires consécutives à l'obésité ou/et au surpoids puissent être contrebalancées par une restriction énergétique. En effet, dans le modèle animal, la diète énergétique permet d'abaisser les taux d'insuline, d'IGF-1 et des marqueurs pro-inflammatoires. Elle semble aussi réduire la synthèse des cyclines et des CDKs et induire celle des facteurs CDK inhibiteurs, ce qui affecte le déroulement du cycle cellulaire. Au final, la prolifération cellulaire diminue. Cependant, il convient de rester prudent face à ces observations animales dont la généralisation à l'homme reste encore à démontrer [22].

Enfin, il semble de plus en plus probant que l'excès calorique n'est pas en soi pro cancéreux. En effet, au delà des calories, le solde énergétique positif est l'élément en cause. Il y a des interactions entre l'apport alimentaire, la sédentarité et l'activité physique. Ainsi, l'apport calorique seul est insuffisant pour évaluer l'impact du régime alimentaire sur le cancer [3].

II.2.4. RECOMMANDATIONS

Le PNNS2 recommande de surveiller son poids une fois par mois de manière à être conscient d'une prise de poids rapide. Il recommande un poids normal c'est-à-dire dont l'IMC se situe entre 18 et 25 kg/m². Le PNNS2 conseille aux sujets ayant un IMC supérieur à 25 kg/m² une consultation médicale et une éventuelle prise en charge du surpoids.

Le contrôle du poids passe non seulement par un apport alimentaire réfléchi (consommer peu d'aliments à forte densité énergétique et renforcer l'apport en aliments à faible densité énergétique) mais aussi par une activité physique régulière minimale, définie dans la partie suivante [55].

II.3. L'ACTIVITE PHYSIQUE

II.3.1. LE CONSTAT

II.3.1.1. L'ACTIVITE PHYSIQUE

Il est facile de dresser le constat de l'importance de l'activité physique au sein des pays développés, tant la situation est malheureusement comparable. En effet, ce constat mondial est démonstratif de l'insuffisance de l'activité physique dans nos pays : selon l'OMS plus de 60% de la population mondiale ne pratique pas une activité suffisante pour qu'il y ait un bénéfice santé.

L'exemple le plus évident est celui des Etats-Unis où 30% des 18-24 ans ne pratiquent aucune activité physique de loisirs.

En Europe, l'enquête Eurobarometer réalisée en 2002 a permis de comparer au sein des pays européens, l'intensité de l'activité moyenne, notamment en évaluant le pourcentage de personnes, âgées de plus de 15 ans, insuffisamment actives, dans les différents pays européens. Des disparités régionales importantes ont ainsi été mises en évidence : les pays où la population est la « plus active » sont le Portugal (28.5% de sujets dits insuffisamment actifs), l'Allemagne (47.5%), la Finlande (51%) et la Grande-Bretagne (52%) alors que les pays les moins actifs sont l'Autriche (68.2%), l'Espagne (68.5%), la Grèce (74.9%), et l'Irlande (76.7%).

La France se situe dans la moyenne européenne avec 62.6% des plus de 15 ans n'ayant pas une activité physique suffisante [58]. On estime que 10 à 15% des adultes n'exercent quasiment aucune activité physique [59], et que environ 63 à 79% atteignent les recommandations nationales actuelles (30 minutes d'activité modérée par jour, au moins 5 fois par semaine) [55].

Il est également intéressant, au-delà de l'activité physique, d'évaluer l'importance de notre sédentarité. En effet, d'après l'enquête du Baromètre Santé Nutrition, réalisée en France en 2002, bien que 65.7% des sujets de 12 à 75 ans interrogés avaient, la veille, pratiqué 30 minutes d'activité physique (de loisir ou non), environ 89% des sujets avaient regardé la télévision. La moyenne quotidienne d'heures passées devant l'écran est de 130 min/jour. Les hommes semblent majoritairement plus regarder la télévision et utiliser un ordinateur, mais

paraissent aussi davantage pratiquer une activité physique régulière. Ainsi, notre mode de vie nous conditionne à un comportement sédentaire en regardant la télévision, en travaillant assis toute la journée ou encore en conduisant.

L'évolution au cours des dernières décennies de l'importance de l'activité physique et de la sédentarité est sans appel. En effet, chez les adolescents, alors que l'apport alimentaire a été réduit depuis 1930, le poids moyen, lui, a augmenté. Bien que l'hypothèse d'une sous évaluation de l'apport calorique ne soit pas improbable, c'est surtout celle d'une réduction de l'activité physique qui est probante [59]. En effet, les dernières études montrent que seuls 39% des enfants âgés de 11 à 14 ans pratiquent une activité physique d'au moins 30 minutes par jour [55]. De plus, la sédentarité des adolescents a aussi considérablement augmenté. Ces évolutions retentissent sur les capacités respiratoires aérobies, appréciées par la consommation maximale en oxygène que le sujet peut atteindre, notée VO_{2max} , permettant d'apprécier les aptitudes aux sports d'endurance. Au final, les capacités respiratoires aérobies des adolescents de 11 pays, évaluées selon le test de Léger c'est-à-dire une course navette de 1300 mètres, ont diminué de 8.6% en 20 ans [59].

Il est important de préciser qu'en 2000, sur la bases des données disponibles pour les cancers de l'œsophage, de l'endomètre, du rein, du sein(post ménopause) et du colon-rectum, 2200 décès par cancers sont attribuables à l'inactivités et que respectivement 0.5 et 4.7% des cancers masculins et féminins sont attribuées à l'inactivité [55].

II.3.1.2. LES DIFFICULTES D'ANALYSE

Deux difficultés d'analyses principales compliquent ces différentes études.

Tout d'abord, il y a des difficultés méthodologiques rencontrées lors du recueil des données. En effet, il est difficile d'évaluer précisément l'activité physique dans son ensemble, en tenant compte de tous les déplacements mais aussi de l'activité réalisée au travail, du sport... . De plus, le recueil historique des données est lui aussi délicat. En effet, il est délicat de considérer identique l'effet protecteur chez deux sujets qui ont aujourd'hui une activité physique équivalente, mais dont l'activité passée diffère. Ceci mène à diverses questions : Doit-t-on tenir compte de l'activité physique pratiquée dès l'adolescence ou uniquement celle ayant eu lieu dans un passé plus récent? Faut-il prendre en compte l'antériorité de l'activité ? Existe-t-il une durée minimale d'activité nécessaire à l'expression du bénéfice ?

Ensuite, il est délicat d'analyser l'effet de cette activité, indépendamment de ses effets indirects au niveau du poids et du comportement alimentaire. L'importance de l'activité influence le poids du sujet et donc son IMC, qui devient en cas de surpoids un facteur de risque cancéreux. L'activité physique va également orienter les choix alimentaires de l'individu [5], ce qui influe à la fois directement sur le risque cancéreux, par les effets propres des aliments sur la cancérogenèse, mais aussi indirectement, là encore par la modification du poids pouvant découler de ces orientations.

II.3.2. LES CANCERS ET L'ACTIVITE PHYSIQUE

De nombreuses études mettent en avant l'effet protecteur de l'activité physique sur de plusieurs sites cancéreux. Cependant, il est souvent difficile d'évaluer précisément l'influence de l'activité physique, indépendamment des autres facteurs sur lesquels elle influe, et qui modulent aux-mêmes le risque cancéreux. Bien que le risque cancéreux global soit moindre chez les sujets physiquement actifs, deux cancers sont reliés significativement par des données probantes à l'activité physique.

II.3.2.1. CANCER DU COLON

La relation entre l'activité physique et le cancer du colon a été évaluée par 51 études, dont 43 ont démontré une réduction du risque chez les sujets actifs [59]. Le risque est abaissé de 40 à 50% chez les personnes pratiquant une activité physique régulière, tout au long de leur vie [5].

L'activité physique possède une action préventive, croissante avec l'intensité de l'exercice, sur le cancer du colon. Il faut au minimum 30 minutes quotidiennes d'activité physique vigoureuse, selon le CIRC, en plus des activités quotidiennes banales, pour que l'action préventive se manifeste [21].

L'activité protectrice semble principalement se manifester au niveau du colon droit, vis-à-vis du colon gauche. Elle paraît également plus importante chez les sujets masculins [5].

Au delà du bénéfice apporté par l'activité physique, l'insuffisance d'activité semble accroître le risque cancéreux. En effet, le risque relatif de survenue du cancer du colon est respectivement de 1.27 et 1.40 pour les hommes et pour les femmes dont l'activité physique est insuffisante, par rapport aux hommes et aux femmes ayant une activité physique

quotidienne de 30 minutes minimum [21]. Le tableau 3 compare les diminutions du risque de cancer du colon en fonction de l'intensité de l'activité physique.

Type d'activité physique*	Pourcentage de diminution du risque de cancer du côlon pour les individus les plus actifs par rapport aux moins actifs**
Activité physique totale	23
Activité physique professionnelle	29
Activité physique de loisir	18
Intensité de l'activité physique de loisir	20

* L'activité physique totale recouvre l'activité physique professionnelle (travail en exploitation agricole, manutention...), domestique (travaux ménagers, jardinage...), de loisir (jogging, danse...) et celle liée aux transports (à pied, à vélo...).

** Significatif pour cette localisation. Une diminution de risque de cancer du côlon de 23 % correspond à un risque relatif estimé à 0,77.

Tableau 3-Comparaison du risque de cancer du colon chez les sujets les plus et moins actifs [55].

11.3.2.2. CANCER DU SEIN

Malgré le petit nombre d'études menées sur l'effet de l'activité physique sur le cancer du sein, les résultats disponibles sont convergents. Il semble que l'activité physique participe à la prévention du cancer du sein. Là aussi, selon le CIRC, 30 min/jour minimum d'activité physique est nécessaire à l'expression de cette action protectrice. La réduction du risque cancéreux est alors de 30 à 40% chez les femmes ayant une activité physique régulière, vis-à-vis des femmes plus sédentaires [5].

Les résultats de l'étude E3N, composante française de l'étude européenne EPIC, viennent approfondir ces résultats. Cette étude a, non seulement, confirmé que la quantité d'heure d'activité physique module le risque cancéreux, mais elle a également montré que l'intensité de cette activité est primordiale. Il semble qu'il existe une relation linéaire entre le risque de cancer et l'intensité de l'activité régulière : plus l'exercice est intense, plus l'action préventive est manifeste. Les femmes pratiquant plus de cinq heures par semaine une activité de loisir soutenue, ont un risque relatif de cancer du sein de 0.62, par rapport aux femmes sans activité physique. Le bénéfice de l'activité est aussi valable chez des femmes dites « à risque » c'est à dire présentant des antécédents familiaux, en surpoids, nullipares ou sous traitement hormonal substitutif [60].

Tout comme pour le cancer du colon, il semble que l'insuffisance d'activité physique constitue un facteur de risque pour le cancer du sein. L'inactivité physique se traduit par un

risque relatif de 1.32 chez les femmes non suffisamment actives, vis-à-vis des femmes ayant une activité physique quotidienne supérieure ou égale à 30 minutes [21].

II.3.2.3. LES AUTRES CANCERS

L'effet protecteur de l'activité physique sur d'autres cancers n'est pas exclu. Ainsi, il semble possible qu'une activité physique régulière réduise le risque du cancer de l'endomètre ou du poumon de 30 à 40%. Le risque du cancer de la prostate serait lui diminué de 10 à 30%. Cependant, à l'heure actuelle il y a trop peu de données pour évaluer précisément l'impact de l'activité physique sur ces cancers [22]. Les études évaluant l'effet de l'activité physiques sur le cancer de l'ovaire ou du testicule sont encore moindres et leurs résultats divergent notablement. Quant à la relation entre cancer du rectum et l'activité physique, elle est non consensuelle, malgré un nombre assez important d'études [58].

II.3.3. LES MECANISMES EN JEU

L'activité physique module le risque cancéreux : non seulement elle influe sur le poids et prévient ainsi l'obésité, mais aussi elle exerce en elle-même un effet protecteur dans la survenue de certains cancers.

Alors que l'activité physique est bénéfique, l'insuffisance d'activité physique, elle augmente le risque cancéreux.

II.3.3.1. MECANISMES GENERAUX

Plusieurs mécanismes contribuent à expliquer le bénéfice constaté dans les études précédentes.

Tout d'abord, l'activité physique va orienter les choix alimentaires de l'individu, non seulement au niveau de la nature de l'aliment mais aussi au niveau de l'apport calorique total. Cette modification est fonction de l'intensité, de la fréquence et de la durée de l'activité pratiquée [5].

En outre, l'activité physique influence le poids de l'individu, comme démontré par de nombreuses études transversales qui mettent en avant une relation inverse entre les indicateurs de l'obésité et le niveau d'activité physique. Cette relation entre l'activité et le poids semble de type dose/réponse, mais certaines précisions sur l'allure de la courbe font encore défaut.

L'activité physique permet de limiter le gain de poids au cours de la vie, mais sans maîtriser entièrement le phénomène, ni permettre de réduire le poids moyen des populations [59]. En effet, il faudrait en parallèle adapter les apports alimentaires [58] et accroître l'activité physique jusqu'à environ 60 à 80 minutes quotidiennes d'activité modérée pour contrôler complètement le poids, notamment après un amaigrissement chez un sujet obèse.

Au delà de l'impact sur la corpulence, l'activité physique module la répartition des graisses, en diminuant l'adiposité abdominale. Or, obésité et localisation abdominale des graisses constituent des facteurs de risques cancéreux directs [59], mais aussi indirects car le tissu adipeux peut être un lieu de stockage des cancérigènes, qui pourraient être relargués chez les sujets obèses [58].

Ces effets de l'activité physique sur la prise de poids s'expliquent non seulement par un impact direct sur la balance énergétique mais aussi par le fait que l'activité régulière favorise l'utilisation des lipides, vis-à-vis des glucides. L'oxydation des substrats est fonction de l'exercice et de son intensité. En effet, après plusieurs semaines d'activité chez un sujet sédentaire, l'augmentation de l'oxydation des lipides peut atteindre 20% et se poursuit après la fin de l'exercice. Le muscle entraîné est capable de mieux utiliser les graisses comme source d'énergie car il y a une meilleure mobilisation des acides gras à partir du tissu adipeux [59]. Cela provient, entre autre, à la fois de l'effet du sport sur les synthèses des catécholamines et de l'hormone de croissance. Le sport favorise la synthèse des catécholamines, principalement de l'adrénaline, qui vont exercer leurs actions via le système sympathique [61]. Ainsi, l'activité physique stimule, au niveau du tissu adipeux, la voie bêta-adrénergique, induisant une lipolyse, et réduit l'efficacité de la voie alpha-2-adrénergique, antilipolytique [59]. L'augmentation de la synthèse de l'hormone de croissance GH, *growth hormone*, participe elle aussi à la libération des acides gras à partir du tissu adipeux. Enfin, la diminution de l'insulinémie, induite par l'exercice physique, renforce l'action de l'adrénaline et de l'hormone de croissance [61].

Ensuite, l'activité physique engendre des modifications au niveau des taux circulants d'hormones (stéroïdes, insuline, facteurs de croissance comme IGF-1) et de nutriments (lipides, glucose) [5], notamment antioxydants. En effet, alors qu'une activité physique intense et brutale induit une augmentation de la production des radicaux libres, une activité régulière et modérée est associée à une augmentation de la concentration en agents antioxydants [58].

De plus, elle contribue à réguler la prolifération cellulaire au niveau des tissus sains et des tissus néoplasiques [5].

Enfin, il semble que l'activité physique module les défenses immunitaires. En effet, certaines études ont mis en avant une augmentation du nombre et de l'activité des macrophages et des lymphocytes qualifiés de « Natural killer », mais aussi un accroissement de la prolifération des lymphocytes [59].

Quant à l'inactivité physique, elle contribue à l'hyperinsulinisme, à la résistance à l'insuline, à la sécrétion des facteurs de croissance et à l'excès de poids. Ces phénomènes favorisent le développement tumoral [5].

II.3.3.2. MECANISMES PROPRES AU CANCER DU COLON

Au delà des mécanismes généraux décrits précédemment, d'autres contribuent à expliquer la relation inverse observée entre activité physique et risque cancéreux.

Premièrement, l'activité physique est connue pour participer à la régulation du transit. En l'accélérant, elle favorise l'élimination des cancérigènes présents dans le bol fécal, et réduit donc l'exposition de la muqueuse à ceux-ci [59].

Ensuite, un autre mécanisme suggéré passe par les prostaglandines F et E2. La première réduit la prolifération des cellules coliques et augmente la motricité intestinale [58]. La seconde semble favoriser la prolifération des cellules tumorales coliques et paraît diminuer la vitesse du transit. Or, il semble, selon les auteurs, que l'activité physique diminue la synthèse en prostaglandine E2 [5], ou induise la synthèse de la prostaglandine F sans moduler celle de la prostaglandine E2 [59].

De plus, il semble que l'activité physique réduise la sécrétion d'acides biliaries ou modifie leur métabolisme, comme une diminution de la concentration en acide biliaire contenus dans la bile est observée chez les sujets actifs. Il ne peut cependant pas être exclu que cette observation soit uniquement liée aux modifications du comportement alimentation.

II.3.3.3. MECANISMES PROPRES AU CANCER DU SEIN

Il existe plusieurs mécanismes hypothétiques énoncés pour expliquer la relation entre le risque de cancer du sein et l'activité physique. Ces mécanismes incluent une réduction de

l'exposition aux hormones stéroïdes, des modifications des concentrations en insuline et en IGF-1, une réduction du gain pondéral pendant la vie adulte, et un accroissement des mécanismes immuns.

La réduction de l'exposition aux hormones stéroïdes passe par différents mécanismes. En effet, l'activité physique semble retarder l'âge des premières règles [59], diminuer le nombre de cycle, la sécrétion ovarienne d'estrogènes [58] et la concentration de progestérone [61]. La réduction de la concentration sanguine en estrogènes semble aussi être liée à l'augmentation de la synthèse de la protéine de liaison aux hormones sexuelles, SHBG, diminuant ainsi la fraction biodisponible en estrogènes [59]. De plus, il semble que certaines activités pratiquées à l'adolescence ou au début de la vie adulte participent aussi à la réduction du risque cancéreux. Il s'agit des activités et des sports intenses, comme la gymnastique, qui en empêchant le pic d'hormone lutéinisante LH, diminuent le niveau d'estrogènes, facteur promoteur du cancer du sein [60]. L'activité physique s'accompagne aussi d'une diminution du taux de progestérone pendant la phase lutéale du cycle [61], ce qui implique transitoirement des cycles anovulatoires, facteurs protecteurs connus du cancer du sein [5]. Il semble que la diminution de FSH, pendant la phase folliculaire, soit à l'origine de cette diminution transitoire [61].

D'autres études ont montré que le bénéfice de l'activité physique était plus important chez les femmes ménopausées que chez les femmes en pré-ménopause, ce qui suggère que d'autres mécanismes soient impliqués, comme par exemple la prévention du gain de poids post-ménopausique.

Enfin, il semble que la composition corporelle et le tissu adipeux participent dans cette relation entre le cancer du sein et l'activité physique, de façon importante et peut être même supérieure aux effets des hormones [60]. Il apparaît que l'obésité induit une réduction de la fertilité, qui serait alors associée à un risque supérieur de cancer du sein [58].

II.3.3.4. MECANISMES PROPRES AUX AUTRES CANCERS

L'effet possible de l'activité sur le cancer de la prostate pourrait provenir de la diminution du taux de testostérone biodisponible, à cause de l'induction de la synthèse de SHBG [58].

II.3.4. RECOMMANDATIONS

L'activité physique recommandée est un minimum de 30 minutes quotidiennes d'activité régulière et modérée, au moins cinq fois par semaine, ou une pratique 3 fois par semaine de 20 minutes d'activité physique intense élevée [55]. Les activités modérées sont celles dont l'intensité est comparable à celle de la marche rapide (6 km/h), c'est-à-dire le vélo, la natation, l'aquagym, le ski alpin, le jardinage ou certaines activités domestiques. En pratique, cela correspond à une activité qui s'accompagne d'une augmentation de la respiration, c'est-à-dire que la personne est à la limite de l'essoufflement tout en pouvant parler, sans qu'elle ne transpire obligatoirement. Pour accroître la compliance, il est admis que ces 30 minutes d'activité puissent être atteintes en plusieurs séquences dans la journée.

Des activités plus soutenues et intenses peuvent bien évidemment être réalisées, chez les sujets répondant déjà aux recommandations précédentes, en fonction des goûts et des capacités de chacun. Il peut s'agir de marche en cote, de randonnées en montagne, de jogging (10 km/h), de VTT, de natation rapide, de football, basketball, sport de combat... . Idéalement il faut conseiller des sports faisant travailler tous les grands groupes musculaires, et favoriser à la fois la souplesse et l'endurance [59].

Chez l'enfant, le PNNS2 recommande une pratique d'au moins au moins 60 minutes d'activité physique d'intensité modérée à élevée par jour. Il est indispensable de réduire les activités sédentaires comme la télévision ou l'ordinateur [55].

II.4. L'ALCOOL

L'alcool est connu depuis longtemps comme facteur de risque des cancers et celui des voies aérodigestives supérieures en est l'exemple le plus caractéristique. Mais, d'autres cancers sont imputés à l'alcool, avec plus ou moins de certitudes.

Le devenir de l'éthanol au sein de l'organisme et les mécanismes néfastes en jeux sont plutôt bien identifiés, mais certaines données sur les mécanismes procancéreux font encore défauts.

Beaucoup d'hypothèses sont valables pour le cancer en général, d'autres sont plus spécifique à un type de cancer précis. Dans ce cas, des profils métaboliques procancéreux, propres à chaque type de cancer, participent notamment à la cancérogenèse.

II.4.1. LE CONSTAT

En dressant l'évolution de la consommation d'alcool et l'incidence de certains cancers, un parallélisme indiscutable apparaît.

Le cas français fait, malheureusement, figure d'exemple démonstratif des effets cancérogènes de l'alcool.

II.4.1.1. EVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL EN FRANCE

L'analyse de la consommation d'alcool nécessite de pouvoir évaluer la quantité fluctuante d'alcool au sein de différentes boissons alcoolisées. Ainsi, on considère que le verre standard d'alcool contient 10 g d'éthanol pur, ce correspond à un verre de 10 cl de vin à 12°C, un demi-verre (25 cl) de bière à 5°C, un verre (3 cl) de whisky à 40°C, de pastis à 45°C ou un verre (10cl) de champagne à 12°C [36]. Le seuil de l'alcoolisme est difficile à définir, étant donnée les variabilités culturelles et individuelles existantes sur la consommation d'alcool. Pour l'OMS, la consommation devient « à risque » pour un homme au delà de 3 verres d'alcool standards/jour réguliers et pour les femmes au dessus de 2 verres d'alcool standards/jour réguliers [45].

En France, depuis 1960, la consommation d'alcool, chez les sujets de plus de 15ans, a considérablement diminué, passant de près de 26 à 12.5 litres d'alcool pur/adultes/an comme le montre la figure 10 [55]. En 2004, la moyenne nationale était d'un peu moins de trois verres

standards d'alcool par jour et par habitant [62], soit en moyenne 300 ml/jour pour les hommes et 100ml/jour pour les femmes. Cette importante diminution de la consommation de boissons alcoolisées permet aujourd'hui, à plus de la moitié des hommes et de trois quart des femmes, de respecter les conseils nutritionnels du PNNS [37]. Cette consommation moyenne ne doit pas masquer le fait que près de 6.4 millions de français consomment de l'alcool tous les jours et il s'agit dans les trois quart des cas d'hommes. En outre, il faut remarquer que la consommation d'alcool est croissante avec l'âge passant d'environ 180 verres/an à 20 ans à environ 420 verres/an à 70 ans. Or, l'incidence des cancers augmente elle-même avec l'âge, en dehors de toute association à un facteur de risque. Il ne faut pas, non plus, oublier que les jeunes boivent, certes, moins régulièrement (entre 65 et 75 ans 56% des hommes sont des buveurs quotidiens contre 5% des hommes de 20 à 25 ans) mais qu'ils recherchent alors une ivresse, à différencier du caractère culturel de l'alcool en France.

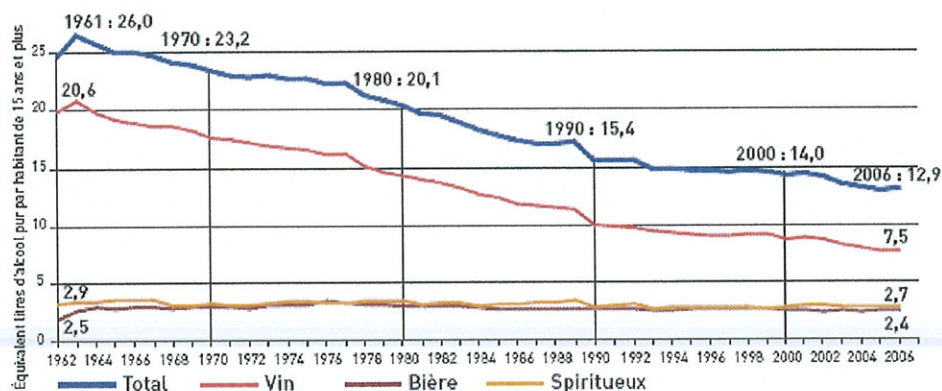


Figure 10- Evolution de la consommation d'alcool en France exprimée en litre d'alcool pur par adulte (1961-2006) [21]

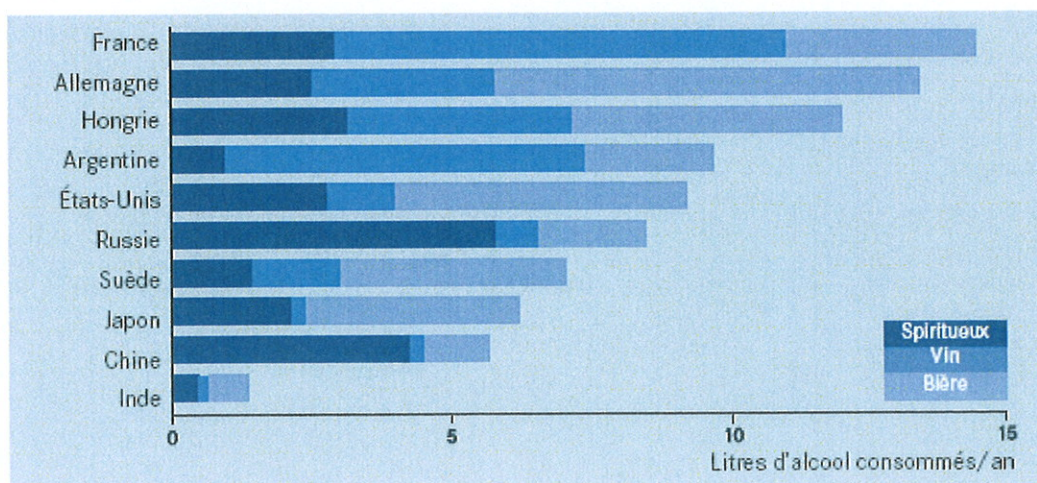


Figure 11- Comparaison de la consommation, en 1994, d'alcool entre certains pays sélectionnés, exprimée en volumes moyen d'éthanol pur consommés par an [3].

Malgré cette notable diminution de consommation de boissons alcoolisées, la France reste respectivement le sixième et le quatrième pays le plus consommateur d'alcool au monde et en Europe [55]. Cette situation est notamment liée aux habitudes alimentaires de notre pays, comme la consommation traditionnelle, mais importante, de vin, que la figure 11 met en avant [3], bien que cette consommation « culturelle » ait été divisée par deux depuis 1960. La part faite au vin dans le volume moyen d'alcool consommé par an dans les autres pays est considérablement réduite, exception faite de l'argentine dont le « profil » de consommation est comparable à celui de la France.

III.4.1.2. EVOLUTION DE CERTAINS CANCERS

Cette consommation d'alcool est à mettre en parallèle avec les cancers des voies aérodigestives supérieures. Les chiffres mentionnés ici sont uniquement les valeurs masculines car ces cancers sont largement prépondérants chez les hommes.

Même si, globalement, le taux de cancers des voies aérodigestives supérieures, VADS (cavité buccale, pharynx, larynx, œsophage), a diminué en parallèle de la consommation d'alcool [21], ces cancers constituent encore le cinquième groupe de cancer masculin le plus fréquent en France [10], avec environ 16500 cas masculins en 2005 [62].

C'est en France que l'on retrouve des incidences très élevées pour les cancers de la bouche, des lèvres et du pharynx, tout comme en Afrique du sud, Australie, Brésil et Hongrie comme le montre la figure 12. Mais, l'incidence masculine la plus élevée au niveau mondiale est retrouvée dans le Bas Rhin et le Calvados [3]. En France, en 2005, près de 9500 cas ont été diagnostiqués [9], avec une incidence croissante du sud de la France (Tarn, Hérault) vers le nord (Bas Rhin, Somme, Calvados) [10].

L'incidence du cancer du larynx, a diminué de 2.7% entre 1980 et 2005 avec 3242 cas [9], cependant la France appartient, là aussi, aux pays à plus fortes incidence mondiale, tout comme l'Italie, l'Espagne, l'Amérique latine et l'Asie occidentale [3], comme le prouve la figure 13. Il existe également des variations régionales, avec une large prédominance dans les régions du Nord de la France (Calvados, Somme) par rapport du sud de la France (Tarn) [10].

En ce qui concerne le cancer de l'œsophage, la France fait, là encore, partie des pays aux plus forts taux d'incidences, comme le montre la figure 14 avec notamment l'Asie

centrale, la Chine, certaines régions d'Amérique du sud et d'Afrique [3]. En France, en 2005, 3733 cas ont été recensés [9]. Mais, il est important de remarquer que l'incidence de ce cancer est quatre fois plus élevée dans le nord de la France (Manche, Somme et Calvados) que dans le sud de la France, où les incidences les plus faibles se retrouvent dans le Tarn, l'Hérault et l'Isère [10]. Il faut également noter, qu'on assiste à une modification du type histologique de cancer de l'œsophage avec une augmentation du ratio adénocarcinomes/cancers épidermoïdes [2] : alors qu'avant 1980, 5% seulement d'adénocarcinomes étaient diagnostiqués, aujourd'hui ils atteignent les 20% [63]. Ce phénomène avait, avant son apparition en France, déjà été observé aux Etats-Unis il y a 10 ans et aujourd'hui les adénocarcinomes atteignent, dans ce pays, 50% des cas de cancers œsophagiens, ce qui annonce la tendance en France dans les années à venir [3].

La figure 15 permet de mieux visualiser les disparités régionales françaises, près citées ci-dessus.

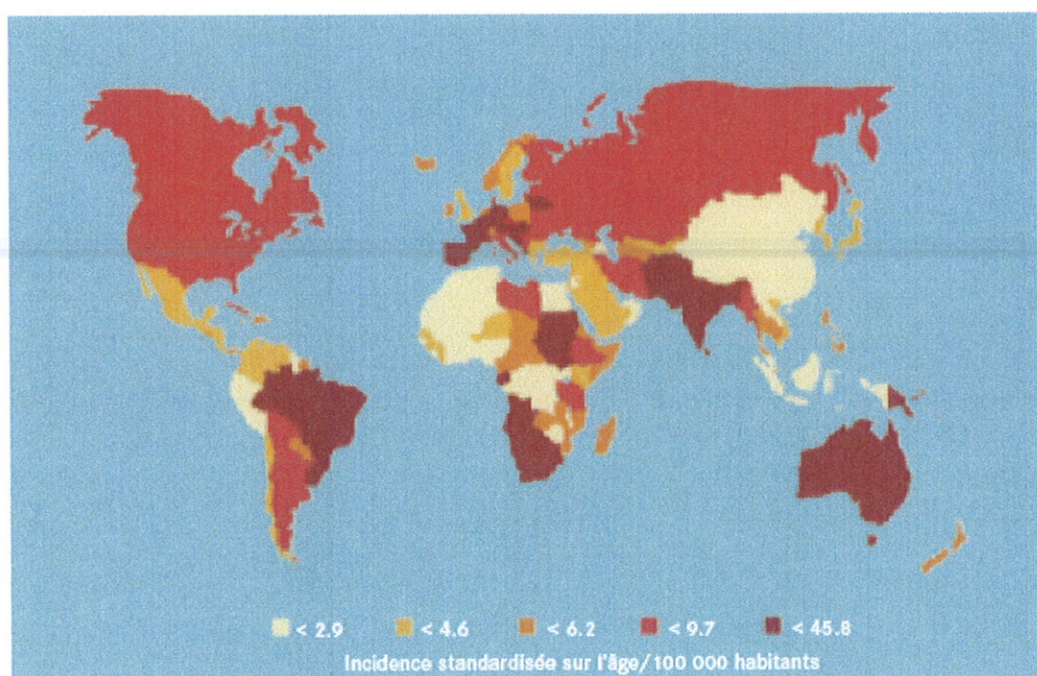


Figure 12- Incidence mondiale, chez l'homme, du cancer de la cavité buccale [3].

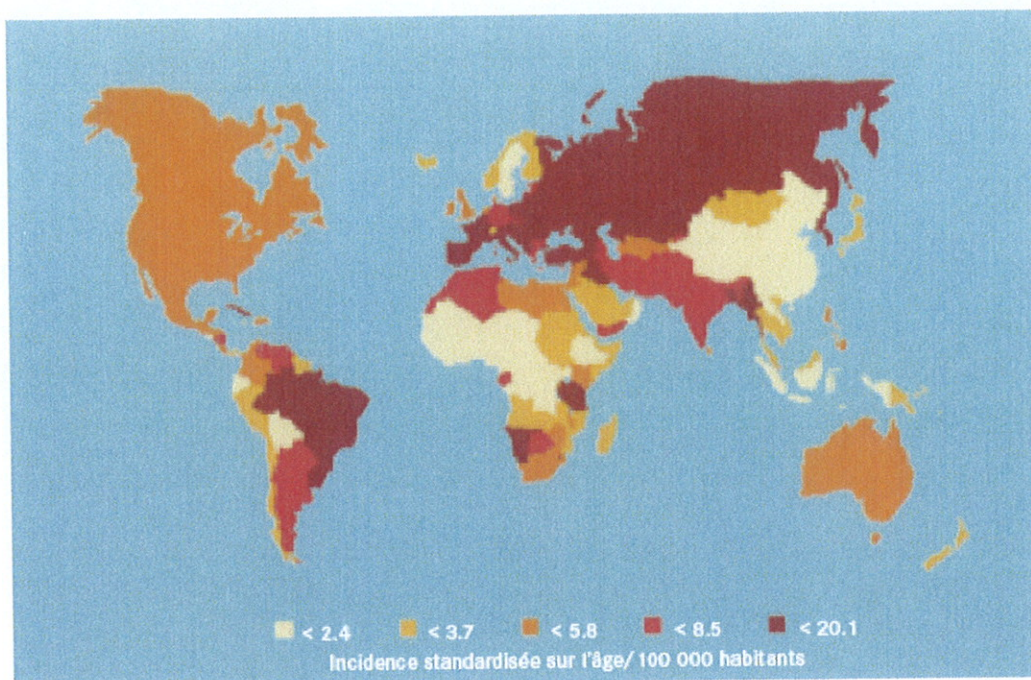


Figure 13- Incidence mondiale du cancer du larynx chez l'homme [3].

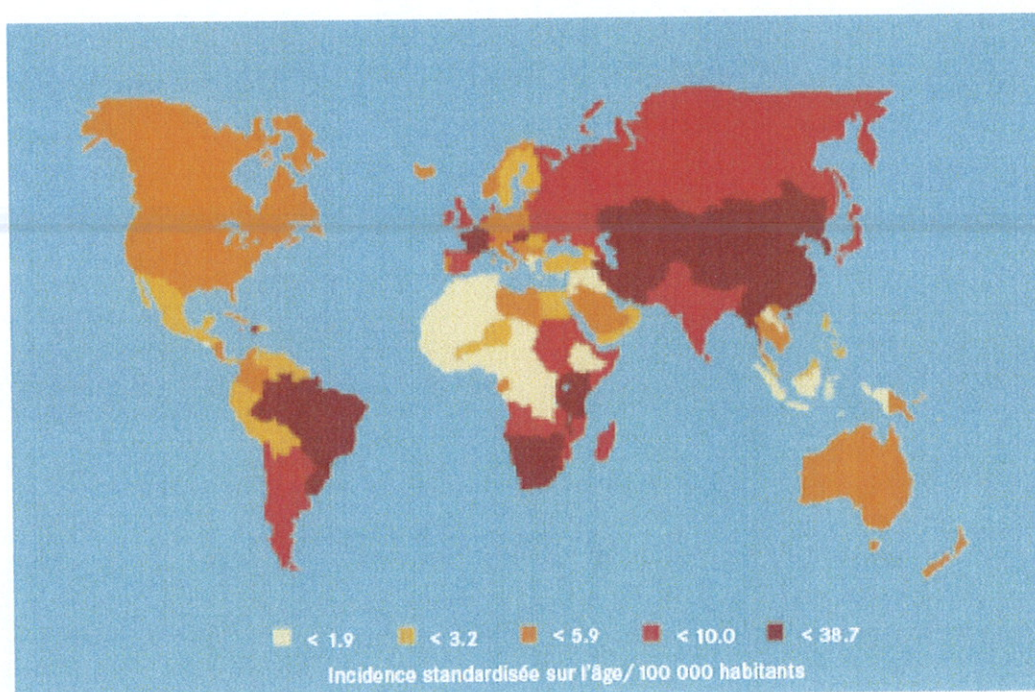


Figure14- Incidence masculine du cancer de l'œsophage dans le monde [3].

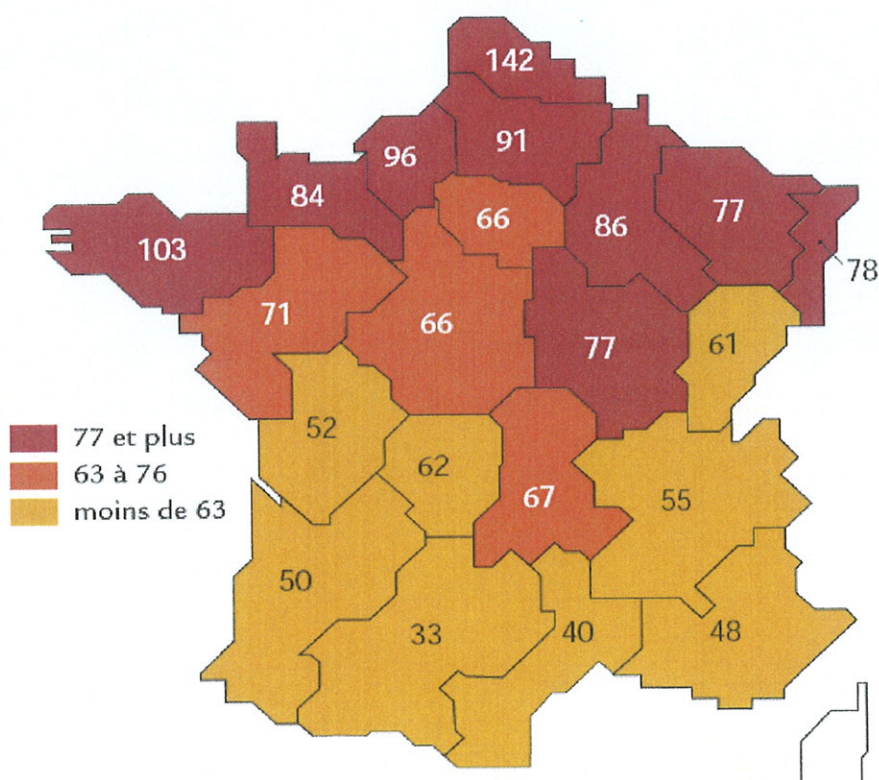


Figure 15- Comparaison interrégionale du taux d'incidence* en 2000 en France des cancers des VADS et de l'œsophage, exprimés en nombre de nouveau cas pour 100000 personnes [36].

II.4.2. CANCERS IMPUTABLES A L'ALCOOL

L'effet procancéreux de l'alcool sur le cancer des voies aérodigestives supérieures et du foie est indiscutable pour tous les auteurs. Cependant, selon les sources, le rôle de l'alcool sur le cancer du sein et du colon-rectum est établi [3] ou probable [64]. D'autres cancers sont certainement liés à l'alcool.

II.4.2.1 CANCERS DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES

De très nombreuses études épidémiologiques établissent un lien indéniable entre l'alcool et le cancer des VADS [19]. En effet, au sein des populations alcooliques, ces cancers sont six fois plus nombreux que pour la population générale [36].

Il existe une relation effet-dose entre l'alcool et le risque de cancers des VADS [5], jusqu'à un apport de 80 g/jour, soit un litre de vin par jour, car au-delà l'impact est moins bien défini. Ainsi, pour une consommation de 0 à 30 g/jour le risque relatif de développer un cancer du tractus gastro-intestinal supérieur est de 1.2, puis il augmente à 3.2 pour une

consommation comprise entre 30 et 60 g/jour et atteint même 9.2 pour une consommation supérieure à 60g/jour [3].

Peu d'études ont cherché à évaluer l'impact de la durée de consommation sur le risque cancéreux. Il semblerait, en ce qui concerne le cancer de l'œsophage et pour une même quantité totale consommée, qu'une consommation élevée sur une courte durée serait plus néfaste qu'une consommation réduite sur une longue durée [36].

Certaines études ont tenté d'analyser l'effet de l'alcool en fonction de son moment de consommation et il semble que l'absorption d'éthanol entre les repas augmente davantage le risque de cancer des VADS qu'une prise pendant les repas [36].

Il convient de distinguer l'impact de l'alcool sur le cancer de l'œsophage dans les pays développés et dans les pays en développement. En effet, dans les pays en développement, de nombreux autres facteurs, variables en fonction des régions concernées, contribuent à expliquer l'incidence de ce cancer : la consommation de légumes au vinaigre en Asie, de sous produit de l'opium dans la région de la mer Caspienne, les contaminations alimentaires... [3].

Ainsi, pour ces pays, l'influence de la consommation d'alcool sur le risque de cancer de l'œsophage n'est pas comparable au rôle joué par l'alcool sur ce risque cancéreux des pays occidentalisés [3]. En effet, dans les pays occidentaux, malgré des études divergentes [62], il semble que près de 90% des cancers de l'œsophage soient liés à l'alcool et au tabac [2]. En France, les disparités régionales semblent, entre autre, s'expliquer par la consommation traditionnelle d'alcool chaud dans le nord de la France. Ce phénomène est d'ailleurs également observé en Amérique du Sud avec la consommation de maté chaud participant aux fortes incidences de cancers constatées.

Qu'il s'agisse du cancer de la cavité buccale, du pharynx, du larynx ou de l'œsophage, l'alcool constitue un des deux principaux facteurs de risque, le second étant le tabac. Ces deux facteurs agissent non pas en se cumulant mais en synergie quand ils sont associés [3]. En effet, un non fumeur buvant 45 g d'alcool par jour, voit son risque de cancer de la cavité buccale multiplié par deux par rapport à non fumeur abstinent. Mais, si ce buveur devient fumeur (plus de 40 cigarettes par jour), le risque est alors 15 fois supérieur [64]. Cette action synergique semble plus manifeste pour les cancers du pharynx que de l'œsophage. De plus, les prédispositions génétiques, retrouvées au sein de familles présentant de nombreux cas de

cancers des VADS, se surajoutent et ces populations voient alors leur risque cancéreux dramatiquement élevé [36].

II.4.2.2. CANCER DU FOIE

L'alcool est clairement identifié comme facteur de risque du cancer hépatique : il double, chez des buveurs, le risque du cancer du foie par rapport aux personnes abstinentes. Le risque de cancer du foie peut même être multiplié jusqu'à 4.5 à 7.3 si la consommation est supérieure ou égale à 80 g d'alcool par jour.

Aux Etats-Unis et en Italie on estime respectivement que 32% et 45% des cancers hépatiques sont dus à l'alcool.

Il existe également une relation effet-dose entre l'alcool et le cancer hépatique. Elle semble linéaire et il apparaît que pour des consommations de 25 g, 50 g et 100 g d'alcool par jour, le risque soit respectivement augmenté de 1.2, 1.4, et 1.8.

Il semblerait que la durée de consommation et l'âge de commencement n'aient pas d'effet sur le risque de ce cancer.

Il convient, là aussi, de différencier la part imputable à l'alcool sur ce cancer entre les pays développés et ceux en développement : les prévalences du Virus des hépatites B et C (respectivement nommés VHB et VHC) expliquent l'incidence de ce cancer dans les pays en cours de développement [36]. Le VHC semble, en effet, y être responsable de près des deux tiers des cas. Ceci n'est pas vrai dans la majorité des régions occidentalisées, notamment en France, où l'alcool prend tout son rôle étiologique [3].

Il semble que le tabac agisse, là aussi, comme facteur de risque cumulatif sur ce cancer mais les données manquent pour réellement évaluer son impact et sa relation avec l'alcool [36]. De nombreux autres facteurs de risques sont suspectés : l'aflatoxine B1 [3], le chlorure de vinyle ... [36].

Enfin, les polymorphismes génétiques modulent également le risque cancéreux, d'autant plus si les sujets aux polymorphismes défavorables s'exposent aux effets de l'alcool.

II.4.2.3 CANCER COLORECTAL

Plusieurs études ont portées sur l'impact de l'alcool sur le développement du cancer colorectal et il semble qu'il n'y ait pas, à l'heure actuelle, de réel consensus pour qualifier cette relation [19].

Il semble que la relation soit linéaire et que l'augmentation du risque soit significative au delà de 30 g/jour. L'étude EPIC complète ces résultats, en montrant que pour une consommation de 15 g d'alcool supplémentaire par jour, le risque augmente de 8 à 9%.

On assiste à un manque de données quant à l'impact de la durée de consommation et du type de boissons consommées sur le cancer colorectal [36] bien que certaines études incriminent surtout la bière [64].

L'alcool semble être un facteur de risque des gros adénomes, alors que le tabac augmente le risque de petits adénomes. Cependant, là encore, ces deux facteurs se combinent et le risque d'un fort consommateur d'alcool (plus de 60 g/jour d'alcool) fumeur est 8.6 fois celui d'un non fumeur consommant moins de 10 g/ jour d'alcool.

Le polymorphisme génétique est lui aussi en prendre en compte dans le risque cancéreux et ne fait qu'exposer davantage des buveurs ayant une prédisposition génétique défavorable, aux risques de l'alcool. Dans le cas du cancer du colon, l'enzyme en jeu semble est la méthylène tétrahydrofolate réductase, notée MTHFR [36].

II.4.2.4. CANCERS DU SEIN

Les études récentes apportent de nombreuses données sur la relation entre l'alcool et le risque de cancer du sein.

Tout d'abord, il semble de plus en plus évident que l'alcool augmente le risque de ce cancer, bien qu'il y ait encore des divergences sur cette relation. Le risque semble augmenter, de façon linéaire [36], de 10% par tranche de consommation quotidienne de 10 g d'alcool supplémentaire par jour [64], dès la consommation de 10 g/jour [19].

Contrairement aux autres cancers, les effets du tabac ne semblent pas se cumuler avec ceux de l'alcool, d'autant plus que le tabac ne paraît pas, seul, moduler ce risque cancéreux.

Les facteurs de risque du cancer du sein sont bien différents (hormones, post-ménopause,...) [36] et l'effet de leurs associations à l'éthanol reste insuffisant étudié [64].

En outre, les prédispositions liées aux polymorphismes génétiques sont encore mal connues [36].

II.4.2.5. CONCLUSION

Au final, on estime respectivement chez l'homme et chez la femme que 10.8% et 4.5% des cancers sont dus à l'alcool mais il y a sans doute une sous évaluation du risque car l'alcool semble impliqué dans bons nombres d'autres cancers [55]. En effet, l'alcool influencerait le cancer du poumon, mais aussi celui de l'estomac, du pancréas, de la prostate, de la vessie, du rein, de la thyroïde, de l'ovaire, de l'endomètre et les lymphomes non Hodgkiniens, mais les données sont encore trop éparées pour évaluer précisément le lien entre l'alcool et ces cancers [36].

II.4.3. LE DEVENIR DE L'ALCOOL DANS L'ORGANISME

L'alcool, une fois absorbé au niveau intestinal, est métabolisé par les hépatocytes. La figure 18 synthétise les étapes du métabolisme de l'éthanol.

L'alcool déshydrogénase ou ADH, qui métabolise l'alcool en acétaldéhyde, constitue une de deux voies principales de métabolisation de l'éthanol [36]. Il s'agit d'une enzyme cytosolique, qui a le NAD⁺ comme coenzyme [67]. Plusieurs facteurs diminuent l'activité de cette enzyme : l'intoxication alcoolique chronique [64] (elle ne peut que métaboliser des doses quotidiennes d'alcool inférieures à 2 g/kg [43]), l'âge [36]

Le système microsomal d'oxydation de l'éthanol, qui fait intervenir le CYP2E1 [67], correspond à la deuxième voie majeure de l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde, au cours de laquelle cette enzyme produit des radicaux libres [64]. Elle est NADPH, H⁺ dépendante [67] et inductible par une forte consommation d'alcool (40 g/jour [36]). Ceci vient du fait que l'ADH étant NAD-dépendante, lors d'une absorption d'une forte quantité d'alcool, celle-ci voit son activité limitée par le stock disponible de NAD⁺. Or, le système microsomial étant

lui indépendant de la déplétion en NAD⁺, celui-ci prend une part de plus en plus active au fur et à mesure de la consommation du NAD⁺ [68]. Non induit, le système microsomial ne métabolise que 10% de l'éthanol mais son activité est multipliée par 5 à 10 chez les buveurs chroniques d'alcool [64].

L'acétaldéhyde déshydrogénase, NAD-dépendante, transforme l'acétaldéhyde en acétate. Elle existe sous la forme de deux isoenzymes en ce qui concerne le métabolisme de l'éthanol : ALDH1 (cytosolique) et ALDH2 (mitochondriale). Cette deuxième métabolise la majorité de l'acétaldéhyde, car son affinité pour celui-ci est plus forte que son affinité pour ALDH1 [64]. Il existe des polymorphismes génétiques dont la fréquence de répartition est variable selon les ethnies [53]. En effet, jusqu'à 35% populations asiatiques présentent un polymorphisme enzymatique, ALDH2*2 (où l'enzyme est inactive) retrouvé au maximum chez 5% des Européens [36].

L'acétate produit par les hépatocytes, va être conjugué au coenzyme A au niveau hépatique ou extra hépatique. On assiste ainsi à la formation d'acétylcoenzyme A, qui est métabolisé dans le cycle de Krebs et ceci aboutit à la formation d'eau et de dioxyde de carbone [67].

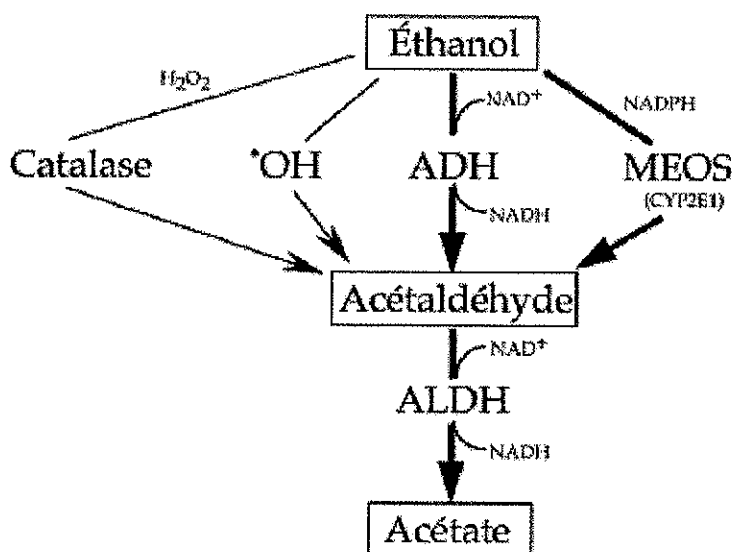


Figure 16- Les étapes du métabolisme de l'éthanol [64]

II.4.4. MECANISMES D'ACTIONS POSSIBLES COMMUNS A TOUS LES CANCERS

L'alcool possède un caractère procancéreux incontestable mais les mécanismes en jeu restent incertains. Cependant, il est indéniable que l'éthanol n'est pas capable, en lui-même, de former des adduits avec l'ADN, chez l'animal de laboratoire tout du moins [3].

II.4.4.1. AUGMENTATION DE L'EXPOSITION AUX CARCINOGENES

L'alcool est responsable d'une augmentation de l'exposition aux carcinogènes de façon directe et indirecte. Celle exposition accrue favorise l'initiation tumorale.

L'alcool possède un caractère solvant envers les substances cancérigènes. Il induit une augmentation de la pénétration des ces agents, comme le N-nitrosornicotine, contenus dans le tabac, à travers la muqueuse orale, ce qui explique l'effet synergique de l'alcool et du tabac. L'augmentation de la perméabilité de la muqueuse est fonction de la concentration en éthanol [36].

De plus, les boissons alcoolisées peuvent, elles mêmes, contenir des produits chimiques cancérigènes comme les N-nitrosamines [3] contenues dans certaines bières et whiskys, les hydrocarbures aromatiques polycycliques de certains types de whiskys ou même l'acétaldéhyde des calvados [64].

L'éthanol semble également pouvoir agir de façon indirecte sur la présence des carcérigènes, autres que ceux présents dans la boisson alcoolisée. En effet, chez l'animal, l'éthanol en excès diminue le flux salivaire et donc le drainage des impuretés présents sur la muqueuse. Ainsi, elle est davantage exposée aux effets des substances carcérigènes [36].

II.4.4.2. INDUCTION DES ENZYMES MICROSOMALES

Le CYP2E1 n'est pas spécifique de l'éthanol puisqu'il métabolise également d'autres molécules. Son induction par l'alcool, provoque également une augmentation de son activité non spécifique. Or, ce système enzymatique est responsable de l'activation de procancérigènes en carcérigènes actifs, telle que la formation de N-nitrosamines [64].

II.4.4.3. DEFAILLANCE DU SYSTEME IMMUNITAIRE

L'alcool diminue les capacités des systèmes de réparation d'ADN et de défenses contre les radicaux libres. La cellule devient alors davantage exposée aux carcérigènes [22].

II.4.4.4. PRODUCTION DE RADICAUX LIBRES

Enfin, la production d'espèces oxygénées réactives, par le système microsomal d'oxydation de l'éthanol, participe à la cancérogenèse. En effet, comme vu précédemment, les radicaux libres favorisent les phases d'initiation et de promotion cancéreuse. Ils participent aussi au stress oxydatif hépatique, mis en avant par la lipoperoxydation [64].

II.4.4.5. PRODUCTION D'ACÉTALDEHYDE

L'acétaldéhyde est un composé cancérigène pour l'animal de laboratoire, contrairement à l'éthanol [3].

L'hypothèse de ce caractère cancérigène est renforcée par des études récentes menées sur la population japonaise. Les sujets asiatiques présentent fréquemment un polymorphisme enzymatique particulier, caractérisé par l'allèle ALDH2*2, ce qui rend l'enzyme ALDH inactive. Ainsi, pour une même quantité d'alcool absorbée, des taux d'acétaldéhyde beaucoup plus élevés sont retrouvés, par rapport à une population qui ne présente pas ce polymorphisme [64]. Les fortes concentrations d'acétaldéhyde sont notamment responsables de l'intolérance de ces sujets à l'alcool, du fait des nausées, malaises, vasodilatation... . Cela explique pourquoi ces individus consomment très peu d'alcool. Mais, s'ils ne réduisent pas spontanément cette consommation, les conséquences sanitaires peuvent être très importantes [36]. En effet, ces études montrent un risque accru de développer un cancer chez des sujets présentant un fort taux d'acétaldéhyde [69].

Il semble que l'acétaldéhyde soit capable de former des adduits à l'ADN [36]. De plus, cette molécule très réactive, peut se lier avec les groupements NH_2 des protéines et ainsi former une base de Schiff. Cette liaison peut, par exemple, se produire avec la tubuline et on assiste alors à une détérioration des microtubules [43].

Ainsi, l'acétaldéhyde participe à l'augmentation du risque d'initiation du cancer.

II.4.4.6. PROLIFERATION CELLULAIRE

En outre, il a été observé que l'alcool favorise la prolifération et réduit la différenciation des cellules cancéreuses de carcinomes de la tête et du cou [64]. De même, des travaux menés chez les rats montrent une prolifération cellulaire buccale ou œsophagienne compensatrice de l'atrophie provoquée par une consommation chronique d'alcool [36].

III.4.4.7. RELATION TABAC-ALCOOL

En ce qui concerne la relation entre l'alcool et le tabac, deux éléments entre en jeu.

D'abord, comme nous l'avons déjà décrit, l'alcool favorise la pénétration des agents cancérogènes contenus dans le tabac [36].

Ensuite, ces agents sont mieux à même d'exercer leurs effets inducteurs en présence d'alcool car celui-ci diminue les capacités des systèmes de réparation d'ADN et de défenses contre les radicaux libres. Ces deux mécanismes se cumulent pour davantage exposer les cellules aux cancérogènes [22].

II.4.4.8. MODIFICATION DE L'APPORT ALIMENTAIRE

L'alcool module les habitudes alimentaires. En effet, chez les buveurs chroniques l'alcool peut représenter jusqu'à 30% des apports énergétiques : l'alcool se substitue aux apports alimentaires classiques. Ce phénomène n'est pas observé chez les consommateurs modérés, pour qui l'éthanol constitue une source calorique supplémentaire à l'apport total [64].

Chez l'alcoolique, on assiste à une dénutrition dite primaire [36]. Il y a, tout d'abord, une substitution de l'énergie glucidique classique par l'alcool. Ensuite, les apports protéique et lipidique diminuent. Le défaut d'apport protéique retentit sur la synthèse des lipoprotéines, qui elle-même provoque un stockage hépatique des lipides [64]. Enfin, il y appauvrissement notable du régime alimentaire en fruits et en légumes et donc on assiste à une diminution de la consommation de micronutriments [36].

II.4.4.9. VARIATIONS DE L'ABSORPTION ET DU METABOLISME DES NUTRIMENTS

La modification de l'absorption et du métabolisme des vitamines et des minéraux, induits par l'alcool, crée une dénutrition dite secondaire [66]. Elle est liée au fait que l'alcool stimule la motricité intestinale et réduit l'activité des enzymes de la bordure en brosse, ce qui diminue les capacités d'absorption de la muqueuse.

Les principales carences observées touchent les vitamines B1, B6, PP et B9. La carence en acide folique accentue la malabsorption, en altérant le renouvellement des entérocytes. Dans certains cas une carence en vitamines liposolubles A, D, E, K est aussi

retrouvée. Le besoin en vitamine PP est accru car celle-ci est transformée au niveau hépatique en NAD, coenzyme de l'ADH et de l'ALDH [43].

II.4.4.9. MODIFICATION DU RAPPORT NAD⁺/NADH

Le métabolisme de l'éthanol modifie le rapport NAD⁺/NADH [64]. Le NAD⁺ est consommé et le NADH s'accumule, comme sa vitesse de réoxydation est inférieure à sa vitesse de synthèse [43]. Cette accumulation modifie le métabolisme des glucides et des lipides [64], par diminution du potentiel redox des cellules [43].

En ce qui concerne les lipides, il y a une diminution de leur β -oxydation, et donc une accumulation des triglycérides, qui au niveau hépatique conduit à une stéatose [64].

Il y a aussi libération du fer à partir des stocks de ferritine à cause de cette modification du rapport NAD⁺/NADH [43]. Cette libération excessive est une des altérations du métabolisme du fer, lequel participe à la biosynthèse du radical hydroxyle puisque catalysée par des métaux de transition. Ceci contribue à l'initiation et à la propagation de la lipoperoxydation, signant le stress oxydant hépatique induit par l'alcool [64].

II.4.5. MECANISMES PROCANCEREUX PROPRES A CHAQUE TYPE DE CANCERS

II.4.5.1. CANCER DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES

Le profil génétique, semblant accroître le risque de cancer des VADS, concerne ALDH. Comme cela a déjà été décrit, cette enzyme peut exister sous l'allèle ALDH2*2, rendant l'activité enzymatique nulle. Il est alors observé, par plusieurs études portant sur la population japonaise, un risque accru de cancer des VADS.

Un autre mécanisme a été récemment mis en avant. Il semble que la flore microbienne salivaire soit capable de métaboliser l'éthanol en acétaldéhyde. Cette métabolisation de l'alcool est caractérisée par un effet seuil de 40 g d'alcool par jour et est favorisée par la consommation simultanée de tabac, cette fois sans effet seuil pour le tabagisme. Ce phénomène suggère que l'acétaldéhyde produit exerce son action cancérigène locale. Ces études justifient également la relation synergique existante entre le tabac et l'alcool [36].

II.4.5.2. CANCER DU FOIE

Au niveau hépatique, le métabolite toxique étant l'acétaldéhyde, le risque est fonction de l'exposition des hépatocytes à cet actif. Ainsi, le risque est fonction de la quantité d'acétaldéhyde formé et de sa métabolisation en acétate : plus les activités enzymatiques de l'ADH et/ou du CYP2E1 sont élevées et plus celle de l'ALDH est réduite, plus l'exposition hépatique sera importante

En effet, l'acétaldéhyde, peu former des adduits à l'ADN mais peut aussi se fixer aux protéines des hépatocytes provoquant des altérations fonctionnelles et morphologiques de celles-ci et, à terme, une inflammation chronique.

De plus, le foie, à cause de sa richesse en CYP2E1, est préférentiellement exposé aux radicaux libres produits par ce système enzymatique induit.

En outre, l'alcool diminue les mécanismes de protection hépatique contre le cancer de deux manières. Il altère les différents systèmes de défenses contre les radicaux libres et il diminue aussi les capacités de réparation de l'ADN. Au final, les radicaux libres se lient plus facilement à l'ADN et les conséquences de leurs liaisons sont aggravées, par l'altération des systèmes de réparation de ces lésions. La cellule est alors considérablement plus exposée à l'initiation cancéreuse [36].

Enfin, la cirrhose est un facteur de risque majeur du cancer du foie. Un cirrhotique a, à cinq ans, 15 à 20% de risque de présenter un cancer hépatique. Une cirrhose est la conséquence d'une stéatose hépatique, c'est-à-dire une surcharge en graisse, évoluée en stéato-hépatite [64].

II.4.5.3. CANCER COLORECTAL

En ce qui concerne le polymorphisme génétique, la MTHFR, qui transforme le 5,10-méthylène tétrahydrofolate, ou 5,10-méthylène THF, en 5-méthyl tétrahydrofolate ou 5-méthyl THF, est l'enzyme dont la variation d'activité enzymatique explique les prédispositions protectrices ou promotrices envers ce cancer. Cette enzyme régule donc les quantités de folates disponibles pour la synthèse de l'ADN, sous forme de 5,10-méthylène THF, et pour la méthylation de l'ADN sous forme de 5-méthyl THF. Un troisième acteur entre ainsi en scène dans ce risque cancéreux : le statut en folates. Il existe trois génotypes

(TT, TC, CT) de cette enzyme, à effets variables sur le risque cancéreux : le génotype TT semble plus protecteur que ses homologues en cas de consommation modérée à faible [36].

II.4.5.4. CANCER DU SEIN

L'alcool possède un potentiel promoteur particulier envers le cancer du sein : il induirait la synthèse d'IGF, facteur de croissance. Celui-ci, à cause de ses propriétés, favoriserait la promotion tumorale. Il induirait aussi la phase de progression.

L'alcool semble aussi induire l'invasion des cellules cancéreuses mammaires. Il augmente donc le risque de métastases. Cette propriété est expliquée par le fait que l'alcool, en modifiant le métabolisme hépatique, augmente les taux d'hormones circulantes [36].

II.4.6. RECOMMANDATIONS

Les recommandations actuelles émises par la PNNS1, limitaient les apports en alcool à moins de 5% de l'apport énergétique total chez l'homme et 2.5% chez la femme. Concrètement, ils proposaient de ne pas dépasser 20 g d'alcool pur par jour, quelque soit le sexe. La figure 17 précise le volume d'alcool apportant 10 g d'éthanol, en fonction du type de boisson alcoolisée considérée.

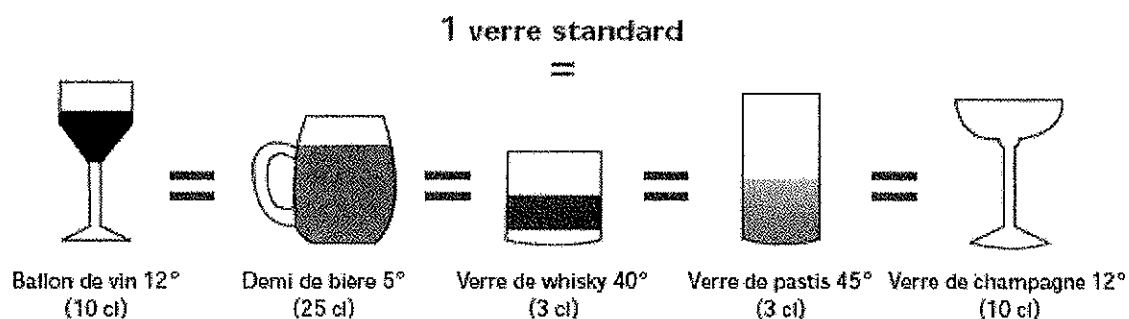


Figure 17 – Volume de boissons alcoolisées équivalent environ à 10 g d'alcool [36].

Les dernières recommandations du PPNS2 précisent elles que le risque cancéreux augmente de manière significative dès la consommation d'un verre d'alcool par jour, quels que soient l'alcool considéré et le mode de consommation (quotidienne ou concentrée sur certains jours de la semaine). Le PNNS2 invite donc à limiter au maximum l'apport en alcool [55].

III. LES HYPOTHESES FORTES CONDUISANT A DES RECOMMANDATIONS ALIMENTAIRES ET NUTRITIONNELLES GENERALES

III .1 LES VIANDES ET LES CHARCUTERIES

On entend par viandes rouges, les viandes de porc, de bœuf, d'agneau et de chevreau. Les charcuteries correspondent à la viande séchée, fumée ou salée, ou avec ajout de conservateurs. Il s'agit par exemple de certaines saucisses, du jambon cru ou blanc, des lardons, de la viande de grisons, mais aussi de la viande hachée si elle est conservée grâce à des additifs alimentaires ou par salaison [22].

III.1.1. LE CONSTAT

III.1.1.1. LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

Elles étudient les liens possibles entre la consommation de viandes et de charcuteries et le cancer colorectal, le cancer du nasopharynx, du pancréas, du poumon, de l'œsophage, du sein et de la prostate.

Un des liens les plus probables semble être celui reliant la consommation de viandes rouges et le cancer colorectal. Une simple comparaison entre les pays les plus grands consommateurs de viandes rouges et ceux présentant les plus fortes incidences de cancer colorectal suffit à esquisser un parallélisme frappant, comme le montre les figures 18 et 19 suivantes [3]. Une centaine d'études épidémiologiques se sont intéressées à ce lien pour mieux l'évaluer et le quantifier. Si la grande majorité s'accorde quant à l'existence d'un effet promoteur des viandes et des charcuteries sur la cancérogenèse colorectale, aucun consensus sur l'augmentation du risque relatif de ce cancer n'a pu être mis en avant [22]. Une méta-analyse conclue sur un risque relatif significatif de 1.29 pour une augmentation de la consommation de viande rouge de 100 g/jour [55]. Ainsi, le lien entre le cancer colorectal et la consommation de viande rouge et de viandes transformées par salaison, fumage, séchage ou par ajout d'agents chimiques est qualifié de probable [22]. On estime que près de 70% des cancers colorectaux pourraient être évité par une intervention nutritionnelle ciblant les facteurs de risques (viandes rouges, charcuteries, alcool, fibres...) [3].

Il convient cependant de nuancer cette relation. En effet, la majorité des études incriminant les viandes comme facteur de risque du cancer colorectal sont menées en Amérique du Nord. Or, la consommation en viandes rouges y est plus importante que dans les pays latins. Ainsi, les comportements dits « à risque » observés en Amérique du nord ne sont pas superposables en Europe [71]. De plus, les récents résultats de l'étude EPIC-Oxford montre que les végétariens ont un risque de cancer colorectal plus important que les non-végétariens, mais ce résultat vient contredire les données obtenues dans la majorité des études précédentes menées chez les végétariens [72].

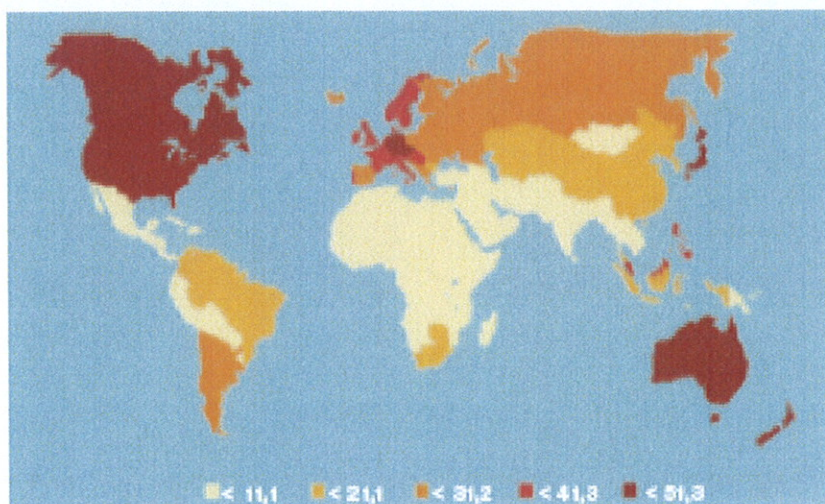


Figure 18 - Schémas de la consommation mondiale de la viande rouge, exprimé en g/jour [3].

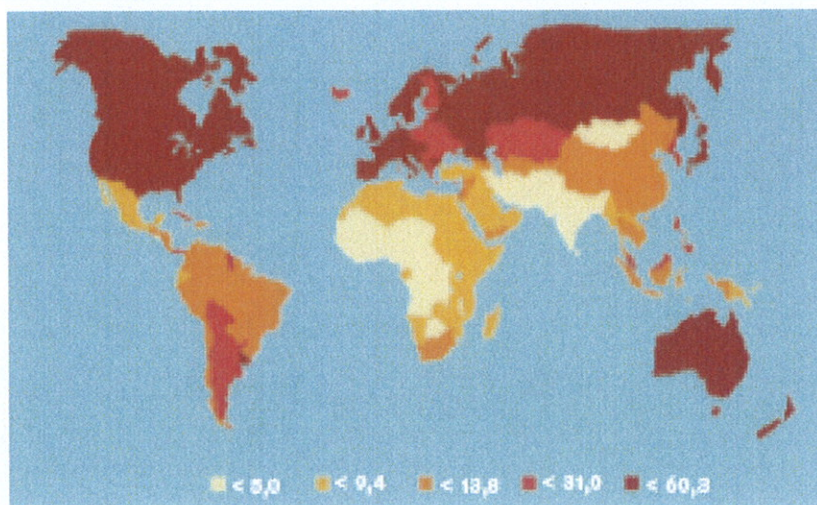


Figure 19 - Schémas de l'incidence* mondiale du cancer colorectal. *incidence standardisée sur l'âge pour 100 000 habitants [3].

En ce qui concerne le cancer du pancréas, les études mettent majoritairement en avant une augmentation du risque relatif en cas de consommation importante de viandes et de charcuteries. Cependant, il est impossible de conclure précisément sur l'élévation du risque

relatif. Des études prospectives réalisées aux Etats-Unis et au Japon, sur la mortalité par cancer du pancréas ont mis en avant un risque relatif compris entre 2.3 et 3 chez les consommateurs réguliers de viandes vis-à-vis des non consommateurs. Deux études cas témoins concluent à une multiplication du risque de développer ce cancer par 1.6 à 2.5 chez les sujets consommant plus de 10 fois par semaine de la viande par rapport aux sujets en consommant moins de 5 fois par semaine. Cependant, la cancérogenèse pancréatique semble principalement favorisée par certains modes de cuisson, plutôt que par l'aliment en lui-même.

Il existe un faisceau d'éléments suggérant un lien possible entre la consommation importante de viandes rouges et de charcuteries et le développement de cancer du poumon et de l'œsophage, du sein et de la prostate. Cependant, les résultats, peu nombreux et/ou divergents, ne permettent pas aujourd'hui de conclure sur l'effet de ces aliments [22].

Les viandes et les charcuteries constituent donc de probables facteurs nutritionnels influençant la cancérogenèse, principalement en ce qui concerne le cancer du colon ; le lien avec les autres cancers n'étant que limité [5]. Dans tous les cas, le lien causal, bien qu'établi, n'est pas parfaitement compris. Hormis pour le cancer colorectal où ce lien est qualifié de convaincant, ces aliments ne peuvent être considérés que comme des hypothèses fortes du risque cancéreux, non seulement par manque d'études, mais aussi par défaut de puissance dans ces rares études. En effet, les faibles élévations des risques relatifs chez les grands consommateurs sont, par exemple, liées à de trop faibles différences de consommation entre les groupes étudiés (entre les plus grands et les plus petits consommateurs) ou à des incidences de cancers trop proches entre ces mêmes groupes [21].

III.1.1.2. LES DIFFICULTES D'ANALYSE

Il existe trois difficultés principales dans l'étude de l'impact de la consommation des viandes et des charcuteries dans le développement cancéreux : l'hétérogénéité des études, la durée d'étude trop faible et les interactions alimentaires.

Tout d'abord, bien que le nombre d'études et de travaux soit relativement important, il est aujourd'hui délicat de conclure sur l'effet des viandes et des charcuteries sur la cancérogenèse. A l'heure actuelle, l'absence de conclusion est directement imputable à la variabilité des méthodes employées dans les diverses études épidémiologiques.

En effet, selon ces dernières il y a ou non des distinctions sur les types de viandes consommées (viandes blanches, viandes rouges), en incluant ou non les charcuteries.

Ensuite, le mode de cuisson n'est pas forcément pris en compte. Ainsi, il devient délicat d'imputer l'effet observé envers la cancérogenèse, qu'il soit promoteur ou protecteur, à l'aliment indépendamment du mode de cuisson utilisé.

Enfin, bons nombres de résultats sont divergents, tant au niveau du type de cancer, qu'entre les différentes localisations.

Ces disparités rendent difficiles les confrontations entre les résultats et condamnent à des conclusions généralistes et hypothétiques [5].

De plus, comme pour toute étude portant sur des facteurs nutritionnels, la durée d'études peut être parfois insuffisante ou ne permet pas de prendre en compte les apports alimentaires passés, notamment ceux de l'enfance, de l'adolescence mais aussi de la vie intra-utérine. Or, il apparaît que les facteurs nutritionnels, entre autre, modulent, depuis le plus jeune âge, les sécrétions hormonales et la prolifération cellulaire, facteurs directement liés au développement cancéreux [21]. Ainsi, les résultats ne peuvent être que peu significatifs car incluant uniquement les habitudes alimentaires des sujets adultes en ne tenant pas compte du statut nutritionnel initial.

Enfin, les habitudes alimentaires générales des sujets doivent également être prises en compte car elles peuvent accroître ou réduire le risque cancéreux individuel. Par exemple, les fruits et les légumes sont des facteurs protecteurs reconnus du risque cancéreux et on peut penser qu'ils peuvent en quelque sorte « compenser » les écarts ou erreurs alimentaires. Ainsi, alors qu'il est reconnu que les grands consommateurs de viandes sont aussi de petits consommateurs de fruits et de légumes, vis-à-vis des sujets consommant moins de viande [22], comment différencier les effets liés à la consommation de viandes et ceux imputables à un défaut d'ingestion de végétaux ?

III.1.1.3. LA CONSOMMATION DE VIANDE EN FRANCE

La consommation de viande rouge en France en 2006 était estimée à 53 g/jour soit 370 g/semaine. Elle est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Il convient de noter que plus d'un quart des français, c'est-à-dire 39% des hommes et 13% des femmes, consomment plus de 500 g de viande rouge par semaine [55].

III.1.2. MECANISMES POSSIBLES LIES AUX VIANDES

III.1.2.1. MECANISMES COMMUNS A TOUS LES CANCERS

Les mécanismes en jeu lors de la consommation de viandes sont directement liés à la constitution de l'aliment et à son devenir dans l'organisme.

Deux composés de la viande semblent principalement être mis en cause dans le développement du cancer.

Le premier correspond au groupe des éléments N-nitrosés, découlant du métabolisme des nitrites. Ces composés peuvent avoir plusieurs origines.

Ils peuvent être produits par des bactéries du tube digestif à partir des nitrates. Cette formation est favorisée par l'hème contenue dans les viandes rouges. 5 à 20% des nitrates alimentaires sont transformés en nitrites si le pH de l'estomac est élevé. Les nitrates sont naturellement présents au sein des aliments mais sont aussi apportés via les engrais utilisés pour fertiliser les sols.

Les nitrites peuvent aussi être directement apportés par l'alimentation, et notamment par les viandes, puisqu'ils sont utilisés en tant que conservateurs. Ils sont responsables de la couleur rosée des viandes et charcuteries.

Quelque soit leur origine, les nitrites vont réagir avec les amines, issus du métabolisme endogène des protéines, pour former des composés N-nitrosés, tels que les N-nitrosamines. Ces composés peuvent aussi directement se former au sein de la viande lors de la cuisson, ou consécutivement au salage du poisson. Bons nombres de ces composés N-nitrosés sont des cancérigènes connus.

Le deuxième composé de la viande incriminé est le fer. En effet, la viande est également une source intéressante de fer héminique mais ce dernier peut, sous sa forme libre, participer à la cancérogenèse puisque il catalyse la formation de radicaux libres [5] et des peroxydes [44]. Comme déjà vu, les radicaux libres sont à l'origine de lésions de l'ADN, des protéines et des membranes. De plus, une surcharge en fer crée un stress oxydatif et induit la synthèse de cytokines pro-inflammatoires [5].

La viande peut aussi participer à la cancérogenèse, par l'apport en acides gras et par son importante densité énergétique. Ainsi, consommées fréquemment et en quantité importante, à côté d'autres aliments énergétiques (huiles, beurre...), elles contribuent à la prise de poids [55]. Les mécanismes alors en jeu sont approfondis dans les parties concernant les graisses et le surpoids.

III.1.2.2. CANCEROGENESE COLIQUE

Bien que le lien entre la consommation de viandes rouges et le cancer colorectal soit convaincant [55], les mécanismes liant la consommation de viandes rouges et de charcuteries et la cancérogenèse colique sont encore mal élucidés [73]. Cependant, il semble qu'au delà des mécanismes généraux précédemment décrits, d'autres mécanismes y participeraient.

Tout d'abord, la viande apporte une quantité importante de graisses animales à l'origine de la synthèse hépatique d'acides biliaires et de cholestérol. Les acides biliaires secondaires, découlant de la transformation des acides biliaires sécrétés dans la bile par la flore intestinale, sont considérés comme cancérogènes. Ce phénomène sera plus amplement décrit dans la partie concernant les graisses.

Ensuite, le polymorphisme génétique module le caractère promoteur de la viande sur la cancérogenèse colique. En effet, il convient de distinguer les « acétyleurs lents » et les « acétyleurs rapides », caractérisés par des capacités de métabolisation des amines hétérocycliques variables. Ces composés sont des procancérogènes, contenus dans la viande et qui nécessitent une métabolisation pour exercer leur caractère promoteur. Les « acétyleurs rapides » semblent pouvoir métaboliser rapidement ces composés, contrairement aux « acétyleurs lents ». Ainsi, on assistera à la formation rapide et importante de composés cancérogènes au niveau de la muqueuse colique des « acétyleurs rapides », alors plus à risque de développer un cancer colique que les « acétyleurs lents » [22].

Enfin, en ce qui concerne les effets des agents cancérogènes N-nitrosés, comme les N-nitrosamines, des protéines et du fer, les études portant sur le cancer du colon permettent de mieux apprécier leurs effets.

En effet, la formation endogène de composés N-nitrosés conduisant à la cancérogenèse colique, semble liée à la consommation de fer, présent en quantité notable dans les viandes

[73]. Cette formation endogène est inhibée par les vitamines C et E [3]. Quant au fer et aux protéines, ce sont des facteurs de risques connus du cancer colique.

Un autre mécanisme majeur dans la cancérogenèse colique est lié au mode de cuisson et notamment à la génération de composants toxiques lors de la cuisson à haute température, décrite par la suite [5].

III.1.2.3. CANCEROGENESE PANCREATIQUE

La cancérogenèse pancréatique serait notamment liée à l'effet des aliments sur les fonctions excrétrices de l'organe mais aussi sur le cycle cellulaire pancréatique. En effet, les acides aminés et les graisses accroissent les sécrétions pancréatiques vis-à-vis des hydrocarbonates [22].

III.1.3. LA CUISSON A HAUTE TEMPERATURE

On entend par cuisson à haute température, toute cuisson où l'aliment est directement en contact avec la flamme, comme lors des grillades, mais aussi tout aliment cuit à la poêle ou au four [5].

III.1.3.1. LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

A l'heure actuelle, non seulement, peu d'études épidémiologiques se sont intéressées à l'impact du mode de cuisson des aliments sur le risque cancéreux, mais en plus, leurs résultats divergent.

Certaines mettent en avant une augmentation du risque de cancer de l'estomac, du colon et/ou du rectum lors de la consommation importante d'aliments, notamment les viandes et les poissons, cuits à hautes températures (friture, grillade, barbecue...).

D'autres contestent cette association notamment en ce qui concerne la relation entre le cancer de l'estomac et les fritures.

Au final, il n'y a pas de réel consensus quant à l'effet des aliments cuits à haute température sur le risque cancéreux par manque de données et de convergence des résultats [5].

III.1.3.2. LES MECANISMES EN JEU

Lors de la cuisson à haute température on assiste à la formation en surface de composés reconnus comme mutagènes et cancérogènes en laboratoire. Il s'agit des hydrocarbures aromatiques polycycliques et des amines hétérocycliques, Ces amines sont un exemple des « composés de Maillard », responsables du goût caractéristique des aliments grillés ou frits.

Cette réaction correspondait initialement à une cascade de réactions issues de la condensation entre une amine, primaire ou secondaire, et un sucre réducteur. L'amine peut être portée par un acide aminé, une protéine, des acides nucléiques ou encore une vitamine. Cette étape initiale, dite précoce, conduit à la formation de produits plus stables, lors de l'étape dite avancée, qui vont dans le troisième et dernier temps que constitue l'étape finale, aboutir à la formation de polymères bruns appelés mélanoidines.

Aujourd'hui, une meilleure connaissance de cette réaction de Maillard permet de définir une étape intermédiaire où les composés dicarboxylés jouent un rôle clef. En effet, ces composés provenant des produits stables de l'étape précoce, sont très réactifs et réagissent beaucoup plus vite que le sucre de départ avec les amines. Ils sont ainsi appelés « propagateurs » de la réaction. Les composés dicarboxylés les plus réactifs sont le glyoxal et le méthylglyoxal. Ainsi, on entend désormais par réaction de Maillard, l'ensemble des réactions de condensation entre un composé carbonyle et une amine.

La réaction de Maillard est ubiquitaire et peut non seulement se produire au sein de l'aliment mais aussi *in vivo* à partir des métabolites du glucose ou des acides gras polyinsaturés sur l'ADN ou les protéines. On parle alors des AEGs, *Advanced Glycation End products*, ou produits avancés de la réaction de Maillard endogènes.

Les produits de cette réaction retrouvés dans les aliments sont non seulement les amines hétérocycliques, dont les carbolines provenant notamment du métabolisme du tryptophane au sein des aliments carnés, mais aussi l'acrylamide, ou le furane. Ce dernier peut provenir de la décomposition des sucres, de la vitamine C ou des acides gras polyinsaturés en présence d'amines. Ces trois produits de Maillard sont présents au sein de bons nombres d'aliments. On retrouve ainsi les amines hétérocycliques au sein des viandes et poissons grillés, l'acrylamide dans les frites, snacks, chicorée, café, ou encore malt, et le furane dans

les légumes, fruits et poissons en conserves. Cependant, l'absorption de ces produits de Maillard et leur devenir dans l'organisme n'est que partiellement déterminé.

Il a été mis en évidence que la quantité des AEGs est fonction de la teneur de l'aliment en produits de Maillard. L'absorption de ceux-ci serait faible, et il semblerait que les molécules endogènes soient différentes de celles formées au sein de l'aliment et absorbées. En effet, les produits de Maillard absorbés seraient abondamment excrétés et les molécules plasmatiques proviendraient d'une synthèse *de novo* notamment réalisée à partir des précurseurs dicarbonylés. Ils renforcent alors le pool des AGEs endogènes.

Les composés dicarbonylés, le furane, l'acrylamide et les amines hétérocycliques sont reconnus mutagènes et cancérigènes chez l'animal car capables de former des adduits sur l'ADN et les protéines. Lors d'un apport alimentaire à forte dose de produits de Maillard est constaté une augmentation du stress oxydant et du taux de cytokines circulantes, dont le TNF-alpha. Mais, le risque sanitaire de l'exposition chronique à ses produits est encore insuffisamment évalué [74].

Les amines aromatiques sont également utilisées dans l'industrie en tant qu'intermédiaire de synthèse de nombreux colorants ou peintures. Il existe aussi une contamination respiratoire via le tabagisme. De nombreuses études sur l'exposition professionnelle cutanée et respiratoire ont mis en avant le caractère promoteur de ces amines hétérocycliques envers le cancer de la vessie [75].

Quelque soit leur origine, ces composés sont reconnus comme de puissants mutagènes. Ils possèdent aussi un caractère cancérigène, à la fois à court et long terme, mis en avant lors d'expérimentations animales [5]. Il existe plusieurs groupes d'amines aromatiques en fonction des composés dont elles dérivent mais il est aussi possible de les classer selon le groupe d'agents cancérigènes, défini par le CIRC, auquel elles appartiennent. Par exemple, la benzidine est un agent cancérigène du groupe 1 selon le CIRC, c'est-à-dire un cancérigène avéré [75].

III.1.4. LES CHARCUTERIES

III.4.1. LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

Bien que peu d'études concernent les charcuteries indépendamment des viandes, leurs résultats convergent vers une association positive entre le risque cancéreux et la consommation importante de charcuteries. Les études se sont intéressées au cancer colorectal, au cancer de l'estomac et du pancréas.

Huit études épidémiologiques ont tentés d'évaluer le lien entre le cancer colorectal et la consommation de charcuteries. La moitié a mis en avant une augmentation du risque en cas de consommation accrue, quand l'autre moitié présentait des résultats divergents. Une méta-analyse des études de cohorte précise ces données en estimant à 21% l'augmentation du risque de cancer du colon lors d'une augmentation de la portion en charcuteries de 50 g [55].

Le risque du cancer de l'estomac et du pancréas est multiplié par 1,5 à 2 en cas de consommation importante de charcuterie, toujours par rapport aux faibles consommateurs [5].

III.1.4.2. LA CONSOMMATION DE CHARCUTERIES EN FRANCE

La consommation de charcuterie en France en 2006 est estimée à 270 g/semaine soit 38 g/jour. Tout comme pour la consommation des viandes, les hommes sont de plus grands consommateurs de charcuteries que les femmes. Il convient de remarquer que plus d'un quart de population a un apport en charcuteries supérieur à 50 g/jour [55].

III.1.4.3. LES MECANISMES EN JEU

La composition même des charcuteries est mise en cause dans le processus cancéreux. En effet, elles constituent un apport important en sel et en graisses saturées, dont les effets seront détaillés dans leurs parties respectives. Les graisses saturées participent aussi à la prise de poids si elles sont consommées en quantité excessive et régulièrement, ce qui contribue au risque de surpoids et d'obésité, facteurs de risque cancéreux connus [55].

De plus, elles contiennent comme conservateurs des nitrites, qui donnent lieu à la formation de nitrosamines, composés cancérogènes chez l'animal.

Enfin, la fumaison de certaines charcuteries est à l'origine de la formation d'autres composés nitrés, semble-t-il principalement en jeu dans la survenue du cancer du pancréas. Le caractère cancérigène de ces composés n'a pas été établi chez l'homme [5].

III.1.5. LA VIANDE BLANCHE

Les volailles (poulet, dinde...) constituent les viandes dites « blanches ». Elle semble pouvoir être considérée comme protectrice vis-à-vis du développement cancéreux, mais l'effet est mal compris, par manque d'études [22].

III.1.6. LES POISSONS

Selon SUVIMAX, jusqu'à 50% des hommes et près de 47% des femmes consomment plus de deux fois par semaine du poisson, ce qui semble insuffisant [37].

Certains auteurs ont voulu analyser le lien entre la consommation de poissons et le risque de cancer du colon. Bien qu'à l'heure actuelle, aucune étude n'ait mis en avant une augmentation de ce risque, certaines concluent à l'absence de relation entre le cancer du colon et la consommation de poisson alors que d'autres concluent à une diminution du risque en cas de consommation importante de poissons [22]. Ainsi, l'étude EPIC a non seulement mis en avant que 70 % des cancers colorectaux dénombrés dans les pays occidentaux pourraient être évités en modifiant notre mode de vie et cela notamment par une consommation supérieure de poissons : on estime à 40% la réduction du risque de cancers colorectaux chez les sujets consommant tous les deux jours du poisson par rapport à ceux en consommant une fois par semaine seulement [76].

En ce qui concerne le cancer du sein, les données actuelles ne mettent en avant ni caractère protecteur ni caractère procancéreux d'une consommation importante de poisson.

Il existe des hypothèses, non encore vérifiées par des études épidémiologiques, concernant l'effet protecteur de la consommation importante de poisson sur le risque de cancer de l'ovaire [5].

III.1.7. RECOMMANDATIONS

La viande rouge et la charcuterie faisant partie de la gastronomie française, recommander de limiter leurs consommations peut être perçu comme une atteinte notre

culture culinaire. Cependant, il s'agit bien de limiter cette consommation est non de l'interdire, d'autant que la viande apporte des nutriments importants comme des protéines, du fer, du zinc et de la vitamine B12 [55].

Le PNNS1 fixe la consommation totale de la viande, du poisson ou des œufs à 1 à 2 fois/jour [5]. Selon les résultats de SUVIMAX il semble que 15% des français dépassent les bornes supérieures de ces repères nutritionnels en consommant plus de 2 fois par jour ces aliments [37].

Mais les principales recommandations actuelles ciblent les viandes rouges. Le PPNS2 recommande aux grands consommateurs de réduire leur apport, en alternant avec les viandes blanches et les poissons et en évitant la consommation, seule ou associée, de charcuteries, source de graisses saturées et de sels [5]. Concrètement, il est conseillé de ne pas excéder 500 grammes par semaine de viande rouge cuite (soit 700 à 750 grammes de viande crue).

Le PNNS recommande aussi de limiter l'apport en charcuteries : un repas comprenant de la viande ou du poisson ne doit comporter que rarement de la charcuterie. Ainsi, l'apport en charcuterie doit être limité à 50 g/jour [55].

En ce qui concerne les modes de cuisson des aliments, il convient de limiter le recours à températures trop élevées (barbecue, grillade et friture notamment) et de ne pas consommer les parties carbonisées des aliments grillés [5].

Enfin, les recommandations actuelles encouragent à la consommation de poisson en proposant une consommation minimale de deux fois par semaine.

III.2. LE SEL ET LES ALIMENTS CONSERVES PAR SALAISON

Le sel et les aliments conservés par salaison ont été très tôt suspectés dans le développement du cancer de l'estomac. Depuis, les nombreuses interactions entre le sel et la cancérogenèse ont été étudiées et mieux comprises.

III.2.1. LE CONSTAT

III.2.1.1. LA CONSOMMATION DE SEL

Il convient de différencier les apports en sel, en fonction des habitudes alimentaires régionales.

Ainsi, la consommation de poissons salés en Asie constitue le principal vecteur de sel. Dans nos pays, l'apport en sel se fait principalement sous forme de sel « caché » [3].

En France, en 2007 les apports en sels sont d'évalués à respectivement 9.9 g/jour et 7.1g/jour pour les hommes et pour les femmes, soit en moyenne 8.5 g/jour. Ainsi, deux tiers des hommes et un tiers des femmes ont un apport quotidien en sel supérieur aux recommandations du PNNS1 établies à moins de 8g/jour. Les principaux aliments vecteurs étant le pain, les biscottes, les charcuteries, les soupes et bouillons, le fromage, les sandwiches, les plats composés, les pizzas, quiches, pâtisseries et viennoiseries. Ils représentent, au total, environ 70% de l'apport en sel [55]. Il convient aussi de tenir compte de la teneur en sel des chips, des aliments de type « snack », des céréales consommées au petit déjeuner et des noix salées [22]. L'ajout volontaire de sel est évalué comme négligeable puisque d'environ 0.29 g/jour [37].

Le sel pur est entièrement composé de chlorure de sodium. Le sel de table est formulé pour prévenir la formation d'agglomérats, grâce à des additifs, et pour éviter les carences en iode grâce à l'ajout de l'iodure de potassium. L'apport calorique du sel est nul [22].

III.2.1.2. CANCER DE L'ESTOMAC

Le cancer de l'estomac sévit principalement en Asie Orientale, Amérique du Sud et Europe de l'Est. L'Europe et l'Amérique du Nord recensent le moins grand nombre de cas. Cette variation géographique ne s'apparente pas à l'origine ethnique, puisque les immigrants Japonais aux Etats-Unis voient en deux générations leurs incidences de cancers de l'estomac comparable à celle du pays hôte. Ceci permet d'exclure l'existence de prédispositions génétiques [3].

En France, on estime à 7126 le nombre de cas de cancers de l'estomac, en 2000, avec une forte prédominance masculine (4520 cas masculins pour 2606 cas féminins) [12].

Ce fut le premier cancer à avoir été relié à la consommation de sel. Historiquement, l'apparition des réfrigérateurs en Europe de l'ouest s'est accompagnée d'une chute du nombre de cas de cancers de l'estomac, posant la question des modifications alimentaires engendrées par la réfrigération et pouvant influencer la survenue de ce cancer. En effet, non seulement elle permet de consommer des fruits et des légumes toute l'année mais elle réduit aussi la part

faite dans l'alimentation aux produits conservés par salaison. Ceci est donc probablement lié à la chute du nombre de cas de cancers observés depuis le début du 20^{ème} siècle.

Depuis, de nombreuses études ont confirmées cette relation. Dans certains pays comme le Japon, une corrélation a été mise en avant entre ce cancer et la consommation de sel. Elle est fonction du gradient de consommation : plus la consommation en sel augmente plus le risque cancéreux croît. En Asie, l'apport en sel provient principalement des poissons salés « à la chinoise », constituant un véritable facteur de risque cancéreux, à la différence des poissons salés « à l'européenne », tel que le saumon fumé ou les anchois, non liés à la cancérogenèse [3]. Dans nos pays, il existe aussi une relation dose-réponse entre la consommation de sel totale ou de sodium, mise en avant dans des études de cohorte [22]. L'augmentation du risque de développer un cancer de l'estomac chez les grands consommateurs de sel à table est estimée entre 1.5 et 6.2 fois supérieure à celui d'un sujet n'ajoutant pas ou peu de sel [5].

Au final, le lien entre le cancer de l'estomac et le sel et les aliments salés est qualifié de probable [22].

III.2.1.3. CANCER RHINOPHARYNGE

Ce cancer, principalement retrouvé dans le sud de la Chine, semble lui aussi être lié à la consommation de sel. En effet, là encore, les poissons salés « à la chinoise » sont reconnus comme des facteurs de risque. Les viandes salées sont elles aussi mises en cause dans cette cancérogenèse.

Bien que constituant un véritable facteur de risque du cancer rhinopharyngé, il convient de préciser que le tabagisme est à lui seul responsable, au niveau mondial, de 41% des cas de ce cancer chez les hommes et de 15% des cas chez les femmes. L'alcoolisme en est le deuxième facteur de risque [3].

III.2.2. MECANISMES POSSIBLES

Les études actuelles ne permettent pas d'identifier les véritables mécanismes liant ces cancers à l'apport en sel. Cependant, plusieurs hypothèses sont décrites, variables en fonction du site cancéreux.

III.2.2.1. CANCEROGENESE GASTRIQUE

La relation entre le sel et le cancer de l'estomac semble de nature différente, car directement liée à la cancérogenèse gastrique.

L'infection par *Helicobacter pylori*, l'ulcère et la gastrite, atrophique ou auto-immune, semblent augmenter la prolifération cellulaire de l'épithélium gastrique. Or, cette multiplication cellulaire excessive accroît le risque d'erreurs de réplifications liées aux cancérogènes alimentaires ou endogènes.

Un des principaux facteurs de risque connus du cancer de l'estomac est l'infection par *Helicobacter pylori*. Cette bactérie est une des principales causes de gastrite. Or, la gastrite, tout comme l'atrophie, diminue la production acide de l'estomac, ce qui le rend plus sujet aux infections par des germes anaérobies. Ceux-ci peuvent, grâce à leurs réductases transformer les nitrates alimentaires en nitrites, qui, comme il en a déjà été question, peuvent réagir avec les amines, pour former des composés N-nitrosés. C'est ainsi, qu' *Helicobacter pylori* accroît indirectement le risque cancéreux, via les produits bactériens engendrés et l'inflammation consécutive à l'infection.

Cependant, il semble, que chez les sujets infectés par cette bactérie, le régime alimentaire conditionne le risque cancéreux. En effet, alors que certains aliments augmentent ce risque, d'autres le préviennent. Ainsi, les fruits et les légumes sont associés à une réduction du risque cancéreux, notamment grâce à leurs antioxydants, dont le caractère protecteur sera vu ultérieurement. A l'inverse, la consommation prolongée en produits salés, marinés ou fumés, accroît le risque de cancer de l'estomac. En effet, les modèles animaux ont mis en avant que le sel provoquait une atrophie gastrique, participant ainsi à la cancérogenèse.

Enfin, la gastrite est liée à une production excessive de composés oxydants, et notamment de monoxyde d'azote. L'intérêt des antioxydants alimentaires prend alors tout son sens. Or, les produits salés marinés ou fumés ont des teneurs considérablement réduites en antioxydants, à cause de leur long stockage à température ambiante, à l'opposé des fruits et des légumes [3].

III.2.2.2. CANCEROGENESE RHINOPHARYNGEE

Il semble que les principaux éléments en cause lors d'un apport riche en sel soient les nitrosamines volatiles, présents dans les poissons salés. La teneur en N-nitrosamines au sein des poissons salés fluctue en fonctions du mode de préparations variable d'une région à une autre (taux de sel utilisé, température, humidité, durée du séchage...). Or, les régions où sont mesurées les taux les plus importants de N-nitrosamines au sein de ces poissons salés, sont les mêmes que celles où les plus forts taux de cancers du pharynx sont retrouvés (Sud de la Chine, Malaisie, Singapour, Tawain) [5].

De plus, il apparait que le virus d'Epstein-Barr puisse participer à cette cancérogenèse. Ce virus est retrouvé dans les cellules tumorales, même à des stades précurseurs, alors que les cellules saines du rhinopharynx en sont exemptes [3]. Or, la contamination des aliments par le virus d'Epstein-Barr est envisagée. Il semble que les constituants du poisson conservé par salaison puissent activer le virus [5].

III.2.3. RECOMMANDATIONS

Le PNNS1 limitait l'apport en sel à maximum 8g/jour [5]. Le PNNS2 recommande de limiter au maximum sa consommation de sel. Cet objectif inclut toutes les sources de sels, de l'aliment en lui-même jusqu'au sel de table, en passant par la préparation et la cuisson du plat. Il convient surtout de limiter sa consommation de produits riches en sel, tels que les gâteaux apéritifs, certains fromages, les charcuteries... [55].

III .3. LES APPORTS EN GRAISSES

III.3.1. LE CONSTAT

III.3.1.1. LA CONSOMMATION DE GRAISSES EN FRANCE

Plusieurs enquêtes (études INCA, SU.VI.MAX, E3N-EPIC et MEDHEA) ont estimé la consommation moyenne en graisses, chacune permettant de mieux évaluer le comportement alimentaire des français.

Tout d'abord, la consommation totale en lipides représentait, en 2001-2002, 35.6% (+/-5.0) de l'apport énergétique total chez les hommes et 34.6% (+/-5.0) chez les femmes (SUVIMAX), ce qui se situe dans les valeurs hautes des recommandations actuelles (selon le PNNS1 l'apport lipidique ne doit excéder 30 à 35% de l'apport énergétique total) [37]. Les enfants sont plus touchés par cet part excessive faite aux lipides : l'apport lipidique, notamment sous forme de gâteaux, beurre, frites, fromages et autres aliments riches en lipides, représente 41% de l'apport énergétique total chez les 15-18ans [77].

De plus, on note une consommation croissante en graisses saturées et en parallèle une chute de celle des graisses mono insaturées, avec un apport en acides gras polyinsaturés se situant dans les recommandations. Cependant, dans les régions où l'alimentation méditerranéenne traditionnelle domine encore, bien que la fraction lipidique totale soit supérieure aux recommandations, la part faite aux graisses mono insaturées est beaucoup plus importante [77]. Il y a aussi une augmentation de la consommation de matières grasses ajoutées. En moyenne, les hommes consomment 15 à 25 g/jour de graisses ajoutées contre 13 à 20 g/jour pour les femmes. Sont inclus dans cette dernière catégorie le beurre, la margarine, la crème fraîche ou les huiles, c'est à dire toutes les sources lipidiques ajoutés par le consommateur lors de la préparation du plat, mais aussi la pâte à tartiner [37].

Enfin, il y a une altération des comportements alimentaires traditionnels. En effet, elle a montré que le consommateur se tourne de plus en plus vers des aliments prêts à cuisiner, comme les pizzas, et à consommer, tels que les viennoiseries [77].

III.3.1.2. LES CANCERS LIES AUX GRAISSES

La cancérogenèse de trois sites cancéreux semble particulièrement soumise à l'influence des graisses : il s'agit des cancérogenèses colorectale, prostatique et mammaire.

Le cancer colorectal fut un des premiers à être relié avec la consommation importante de graisses. Cependant les études actuelles remettent en cause les résultats initiaux.

En effet, les données les plus récentes s'intéressent davantage à l'effet de l'apport calorique excédentaire sur la cancérogenèse colorectale qu'à l'impact de l'apport en graisses [5]. Certaines études incriminent le rôle des graisses ajoutées, particulièrement celles d'origine animale, dans la survenue du cancer colorectal [71].

Une relation positive entre une forte consommation de graisses et le cancer de la prostate est retrouvée dans diverses études. Il apparaît que les hommes consommant entre 30 et 40% de leur apport énergétique total sous forme de graisses ont un risque plus élevé de développer un cancer de la prostate que ceux consommant moins de 30% de leur apport énergétique sous forme de graisses [5]. Un des principaux acides gras régulièrement mis en cause est l'acide alpha-linolénique, notamment apporté par les matières grasses animales comme les viandes ou les produits laitiers ; la consommation de ces derniers étant, elle aussi, associée à une augmentation du risque de ce cancer. Au contraire, il apparaît que les acides gras polyinsaturés de la lignée n-3 à longue chaîne pourraient être associés à une diminution du risque du cancéreux. La consommation de poissons est particulièrement associée à une diminution du risque de survenue de ce cancer mais il est possible que cette diminution ne soit pas liée aux acides gras présents dans les poissons.

L'effet des acides gras *trans* sur le risque de survenue de ces deux sites cancéreux étant insuffisamment évalué, il n'est possible à l'heure actuelle de conclure sur ces deux relations.

De nombreuses études ont tenté d'évaluer, depuis 1980, l'effet des différents acides gras sur la cancérogenèse mammaire. La majorité des études aboutissent à un effet favorable des acides gras polyinsaturés de la série n-3, notamment l'acide docosahexaénoïque ou l'acide alpha-linolénique [77]. Cependant, des données récentes de l'étude E3N montrent que cet effet protecteur n'est pas observé en France, contrairement aux pays asiatiques où la forte consommation de poisson augmente les taux sériques d'acides gras n-3 [80]. En ce qui

concerne les acides gras saturés, il semblerait que pour que leurs effets procancéreux s'expriment un apport minimal en acides gras polyinsaturés de la série n-6 soit nécessaire [77]. Les résultats récents de l'étude E3N montrent que les femmes ayant un taux élevé d'acides gras *trans* dans le sérum ont un risque de développer un cancer du sein doublé [80].

Certaines études ont porté sur le lien entre les cancers du poumon [22], de l'endomètre, de la vessie et de l'ovaire et consommation de graisses, mais les données disponibles actuellement sont trop réduites pour conclure [5].

III.3.2.3. LES DIFFICULTES D'ANALYSE

On distingue deux principales limites à ces résultats.

La première est liée au fait que la plupart des études évaluant l'effet des graisses sont menées en Amérique du Nord. Or, la consommation de graisses y est plus importante qu'en Europe [71].

La seconde limite est la méconnaissance de la composition précise des aliments en ces divers corps gras, ceci ayant deux causes principales.

Tout d'abord les tables de données sur la composition des aliments sont imprécises. Ceci est particulièrement vrai pour la richesse en acides gras saturés des gâteaux, biscuits, ou pâtisseries en raison de la grande variabilité des recettes, mais aussi pour la teneur en lipides totaux des viandes, charcuteries, plats cuisinés, sauces. De même la teneur en acides eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque de différents poissons est délicate fonction de nombreux facteurs (sexe, de l'âge, de la culture, de l'alimentation, du lieu de pêche du poisson, durée et intensité de la congélation...). Cependant il convient de préciser que la composition en lipides totaux, acides gras saturés et mono insaturés des huiles, beurres, fromages, produits laitiers sont relativement bien évalués.

Ensuite, alors que pour certains composants lipidiques, les aliments les plus riches sont identifiés, il est impossible de cibler quels sont les principaux aliments consommés, sources réelles de ces constituants lipidiques. Ainsi, alors que les huiles végétales, les viandes ou les margarines sont les aliments les plus riches en acide alpha-linoléique, les principaux aliments vecteurs de cet acide, chez le consommateur, sont méconnus. Ce constat, rendant délicat l'analyse de l'apport précis en un certain composant, est lui aussi valable pour les aliments vecteurs d'acide linoléique.

Enfin, pour certains aliments, tels que les frites, les enquêtes ne précisent pas quelle est l'huile de cuisson utilisée, ce qui à terme modifie la composition de l'aliment. Ainsi, pour les frites, la teneur finale en acides gras saturés varie en fonction de l'huile de friture.

Au final, il est impératif d'approfondir les données pour mieux évaluer les effets des graisses, notamment en ce qui concerne les acides gras *trans*, pour lesquels on dispose de très peu d'études [77].

III.3.4. LES MECANISMES EN JEU COMMUNS A TOUS LES CANCERS

Tout d'abord, les apports lipidiques constituent un apport calorique important et peuvent, lors d'une consommation en excès favoriser le surpoids, qui en lui-même est un facteur favorisant le risque cancéreux.

Ensuite, il semble que les acides gras puissent agir aux différents niveaux de la cancérogenèse.

Les acides gras alimentaires ne sont pas reconnus comme des composés génotoxiques, et n'intervient donc pas, ou faiblement, dans la phase initiale de la cancérogenèse. Il nous apparaît que leur action sur cette première phase est directement liée à l'effet cytotoxique des radicaux libres, produits lors de la peroxydation lipidique des acides gras insaturés.

Les effets les mieux connus des acides gras s'exercent lors de la prolifération tumorale, notamment par l'action des produits de la peroxydation lipidique et la modulation de l'expression des gènes. Ce sont alors principalement les composés de la série n-6 qui sont mis en cause, par leur action, en particulier pour l'acide arachidonique, lorsqu'il est métabolisé par les cyclooxygénases.

De plus, les acides gras polyinsaturés participent à l'angiogenèse de la tumeur, ce qui contribue à sa croissance [79].

III.3.4.1. CONSEQUENCES DU DEVENIR DES ACIDES GRAS AU NIVEAU CELLULAIRE

Leurs structures chimiques rendent les acides gras insaturés sensibles à l'oxydation. Des dérivés peroxydés des acides gras sont formés à partir de leurs doubles liaisons, par la fixation d'une molécule d'oxygène. La peroxydation lipidique est, en fait, une des principales sources endogènes de radicaux libres, à l'origine de lésions de l'ADN. Les acides gras n-3

possédant une à deux insaturations supplémentaires par rapport aux acides gras n-6, sont donc plus sensibles à l'oxydation.

Le composé le plus synthétisé lors de la peroxydation, est le malondialdéhyde ou MDA, reconnu mutagène et cancérigène. Son devenir principal est la dégradation mais il peut, dans certaines conditions, s'accumuler et être alors à l'origine de liaison à l'ADN ou à certaines protéines. Ces propriétés délétères découlent de la formation d'adduits avec les acides nucléiques de l'ADN (substitutions de paires de bases, décalage du cadre de lecture...). Son accumulation est la conséquence de la survenue d'événements qui vont déséquilibrer la balance initiale entre production et dégradation du MDA, telle qu'une intoxication au plomb, l'éthanol, ou à d'autres produits chimiques tels que l'hydrate de chloral par exemple.

A terme, la peroxydation lipidique conduit à des altérations de l'ADN (mutations, perte de certains domaines...) nucléaire et mitochondrial, qui accélèrent le vieillissement cellulaire et favorisent le développement cancéreux.

Cependant, tous les acides gras ne semblent pas produire les mêmes effets délétères. En effet, alors que les acides gras n-3 sont plus oxydables, leurs dérivés peroxydés auraient un effet bénéfique contrairement aux dérivés oxydés des acides gras n-6, aux effets procancéreux [77].

III.3.4.2. MODULATION DE L'EXPRESSION DES GENES PAR LES ACIDES GRAS

Il est désormais admis que les acides gras modulent l'expression génique, notamment en ce qui concerne les gènes impliqués dans le transport ou le métabolisme des acides gras. Leurs actions peuvent être directe ou non, si elles nécessitent la présence d'une protéine intermédiaire.

Ils exercent une régulation positive sur l'expression des récepteurs PPAR. Il existe trois isoformes de ces récepteurs à répartition tissulaire variable. Ces récepteurs semblent impliqués dans le développement cancéreux. L'activation des PPAR γ , prédominants au niveau du tissu adipeux semble stopper la prolifération des cellules cancéreuses, (sein, prostate, colon) amener à la différenciation des cellules et/ou induire l'apoptose. Au contraire, l'activation des PPAR β et PPAR α paraît favoriser une hyper prolifération et donc l'apparition d'un cancer, notamment au niveau du colon.

En outre, il semblerait que les acides gras polyinsaturés de la lignée n-3 puissent aussi, au niveau de certaines lignées du cancer du sein, augmenter la quantité des ARNm des gènes suppresseurs de tumeurs BCRA1 et BCRA2, contrairement aux acides gras de la série n-6 qui sont sans effet.

Enfin, la modulation de l'expression des gènes prend toute son importance chez les sujets présentant un polymorphisme génétique augmentant le risque cancéreux. En effet, la prévention, notamment nutritionnelle, est alors fondamentale [77].

III.3.4.3. ACTIONS DES ACIDES GRAS AU NIVEAU DE LA SIGNALISATION CELLULAIRE

Il apparaît que certains acides gras polyinsaturés constituent les substrats de diverses enzymes impliquées dans la cancérogenèse. Les deux familles d'enzymes probablement les plus impliquées sont les cyclooxygénases et les lipoxygénases.

Les cyclooxygénases, ou COX, et leurs produits pourraient être impliqués dans la cancérogenèse rectale. En effet, on la retrouve dans 80% à 90% des cancers colorectaux et dans 40% à 45% des polypes adénomateux précurseurs, ce qui suggère qu'elle est impliquée dès les stades initiaux de la cancérogenèse. Les études animales ont permis de montrer des modifications cellulaires (diminution de la sensibilité aux agents pro-apoptotiques, augmentation de la capacité d'adhérence, ...) associées à COX-2 provoquant d'un phénotype tumorigène.

Les lipoxygénases, ou LOX, dont on distingue 4 isoformes, sont impliquées dans la peroxydation lipidique. La lipoxygénase 15 métaboliserait l'acide arachidonique et l'acide linoléique. Il semblerait que l'isoforme 1 de la 15-LOX, modulerait la cancérogenèse colorectale. En effet, le métabolite issu de l'action de la 15-LOX sur l'acide arachidonique posséderait un effet antiprolifératif et pro-apoptotique sur les cellules tumorales coliques *in vitro*. L'isoforme 2 de la 15-LOX serait, elle, impliquée dans le cancer de la prostate [77].

III.3.3.4. EFFETS SUR L'ANGIOGENESE

L'hypoxie de la tumeur pourrait notamment induire une surexpression de COX 2. Or, la lipoxygénase et la cyclooxygénase sont à l'origine de la synthèse, à partir des acides gras de la lignée n-6, des eicosanoïdes, reconnus facteurs angiogéniques.

Au contraire, les acides gras n-3 sont considérés comme anti-angiogéniques [77].

III.3.4.5. AUTRES EFFETS

Les acides gras insaturés de la série n-3 diminuent la synthèse de la prostaglandine PGE2 et le taux plasmatique d'insuline et de triglycérides. Cette amélioration de ces paramètres sanguins liés à l'obésité, modulerait le risque des cancers favorisés par l'obésité tels que le cancer du sein ou du colon [44].

III.3.5. LES MECANISMES EN JEU PROPRES A CERTAINS CANCERS

III.3.5.1. LE CANCER COLORECTAL

Il existe une interaction réciproque entre la flore colique et l'apport en graisses. Cette interaction est le point de départ de l'effet des acides gras sur la cancérogenèse colorectale.

D'une part, la flore colique présente est fonction des graisses retrouvées au niveau de la muqueuse. Il semble que les acides gras modulent la composition de la flore, au niveau quantitatif, mais aussi probablement qualitatif, du fait notamment de leurs propriétés bactéricides. Or, la composition de cette flore module le risque cancéreux, puisque certains groupes de bactéries sont associés à forte incidence du cancer colorectal, alors que d'autres sont liés à un faible risque cancéreux.

D'autre part, la flore colique va, elle aussi, modifier les lipides alimentaires présents au niveau du colon. En effet, les bactéries peuvent, par exemple, hydrolyser les triglycérides à chaînes longues, ou bio hydrogéner c'est-à-dire réduire, les acides gras insaturés. A l'heure actuelle, il est hasardeux d'incriminer dans la cancérogenèse colorectale, la présence de certaines bactéries ou la production de certains métabolites nocifs. Cependant, au delà de l'élément causal, le potentiel toxique qui en découle est certainement dépendant des acides gras alimentaires, par divers mécanismes. Celui qui est le mieux connu passe par les *sn* 1,2-diglycérides. Ceux-ci sont produits par certaines phospholipases présentes au sein des bactéries Gram+. Ceux-ci semblent pouvoir pénétrer à travers la muqueuse colique, et ainsi stimuler l'activité des protéines kinase C, dont la phosphokinase C effectrice dans la cascade enzymatique consécutive à la fixation du facteur de croissance épidermique EGF sur son récepteur. EGF est un facteur de croissance exerçant un rôle majeur dans la croissance des cellulaires saines ou non. A terme, la prolifération tumorale est favorisée.

Cette production de *sn* 1,2-diglycérides est, en retour, modulée en fonction de l'alimentation de l'hôte. En effet, l'activité enzymatique est supérieure lors d'un régime riche en acides gras n-6 par rapport à un régime riche en n-3.

Les capacités de métabolisation de la flore colique sont le fondement d'autres mécanismes impliquant les acides gras dans la cancérogenèse colorectale.

L'hypothèse d'un lien entre les acides biliaires et le cancer du colon date d'une quarantaine d'années et, malgré l'absence de mécanismes précis les incriminant, leur effet cytotoxique est aujourd'hui reconnu. En effet, les acides biliaires et le cholestérol contenus dans la bile et sécrétés dans la lumière intestinale vont être, en large majorité, réabsorbés. Au niveau du colon, les acides biliaires, dits primaires, vont être métabolisés par la flore en acides biliaires secondaires, principalement représentés par les acides désoxycholique et lithocholique. Ceux-ci sont considérés comme des cytotoxiques puissants. Ils exercent un effet détergent qui, en altérant la perméabilité de la membrane, favorise la pénétration des substances toxiques au niveau de la cellule. En réponse, certaines cellules de la muqueuse synthétisent des composés, comme la mucine, pour induire une cicatrisation cellulaire. Cependant, si les capacités de défense et de cicatrisation sont dépassées, ces deux acides biliaires secondaires pénètrent dans la cellule et sont à l'origine de lésions de l'ADN. Ils induisent un stress oxydatif au niveau des cellules coliques. En outre, l'acide désoxycholique favorise la synthèse de *sn* 1,2-diglycérides.

Cette sécrétion d'acides biliaires est modulée par les acides gras. En effet, les acides gras polyinsaturés de la série n-6 sont associés à une augmentation de la sécrétion biliaire, alors que les graisses saturées sont associées à une diminution de celle-ci. Cependant, les graisses saturées sont, elles, associées à une augmentation de la concentration d'acides biliaires dans les selles. Ainsi, il n'est pas évident de savoir ce qui est réellement le plus toxique au niveau du colon : une quantité importante de molécules potentiellement toxiques ou un flux réduit mais plus concentré ?

Deux autres mécanismes, moins bien évalués, relient les acides gras à la cancérogenèse colorectale.

Le premier passe par la transformation des xénobiotiques, molécules exogènes biologiquement actives, qui doivent être métabolisées en vue d'être éliminées. Il apparaît que certaines enzymes (glucuronidases ou sulfatases) de la flore colique s'opposent aux réactions

de conjugaisons en hydrolysant les produits obtenus. C'est le cas notamment de la β -glucuronidase, associée à un risque accru de cancer colorectal. L'alimentation lipidique module l'activité β -glucuronidase puisque ces enzymes sont plus actives lors d'un régime riche en lipides saturés ou en acides gras de la série n-6 vis-à-vis d'un régime riche en acides gras n-3.

Le second mécanisme repose sur une autre capacité enzymatique de la flore colique. Elle est douée de biohydrogénation envers les acides gras polyinsaturés. Cette réduction, passe par la production d'isomères *trans*, en plus de ceux apportés par l'alimentation, sans que les conséquences de cet apport supplémentaire soient évaluées, d'autant plus que l'effet de ces acides gras *trans* est controversé. De plus, la biohydrogénation produit des acides gras saturés hydroxylés, considérés comme des détergents au niveau de la muqueuse favorisant la cancérisation [77].

III.3.5.2. LE CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est, tout comme le cancer colorectal, relié à la flore colique. En effet, une partie des estrogènes endogènes ou xénobiotiques, sont sécrétés dans la bile, après conjugaison, pour être éliminés. Cependant, la flore colique est capable d'hydrolyser les produits conjugués, ce qui augmente le cycle entérohépatique. Au final, la durée de vie des estrogènes est augmentée. Or, ceux-ci constituent des facteurs de risque connus pour le cancer du sein [77].

III.3.5.3. LE CANCER DE LA PROSTATE

Certaines données suggèrent que les graisses pourraient moduler les taux de testostérone sérique, ce qui favoriserait le développement du cancer de la prostate [5].

III.3.6. RECOMMANDATIONS

Le PNNS1 conseillait de ne pas consommer plus de 35% de son apport calorique total sous forme de graisses. Il est recommandé de réduire l'apport en graisses saturées et de favoriser les graisses d'origine végétale par rapport à celles d'origine animales [5]. Les recommandations du PNNS2 ne concernent pas les graisses.

Les recommandations générales (non précisées dans le PNNS2) concernant les acides gras *trans* limitent la consommation de ces graisses à 2% de l'apport énergétique total. Pour

cela, il convient de réduire de 10 à 16% les apports en acides gras totaux, notamment en diminuant la consommation de viennoiseries et de gâteaux [79].

III.4. LES FIBRES ALIMENTAIRES

III.4.1. LE CONSTAT

III.4.1.1. LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

Le cancer colorectal, troisième cancer en incidence le plus fréquent dans le monde, a une répartition planétaire caractéristique. Il sévit de manière clairement prédominante dans les pays dits « occidentalisés », remettant ainsi en cause notre mode de vie [3].

Parmi les facteurs présumés protecteurs se trouvent les fibres dont le lien avec ce cancer est suggéré par la répartition géographique caractéristique de ce cancer : les pays africains, grands consommateurs de fibres, sont très faiblement exposés à ce cancer, comme le montre la figure 19 précédente. Bien que ce constat ne soit en lui seul suffisant, il fut le point de départ de l'hypothèse, posée par Burkitt en 1971, concernant le caractère protecteur des fibres dans la survenue du cancer colorectal [6].

Depuis, le rôle protecteur des fibres sur la cancérogenèse colorectale a été mis en avant dans la quasi-totalité des études cas témoin, alors que les études de cohorte ou d'intervention (avec enrichissement de l'apport alimentaire en fibres), ne retrouvaient pas ce bénéfice, sauf pour les fibres apportées par les céréales. Les récents résultats de l'étude EPIC concluent malgré tout à un effet bénéfique des fibres sur la survenue d'un cancer colorectal [5] : les plus grands consommateurs de fibres ont un risque de cancer du colon réduit de 40% [44].

A l'heure actuelle, l'effet protecteur des fibres sur la survenue du cancer colorectal est qualifié de probable [55]. Il semble qu'il a été surtout mis en avant pour les légumes et pour les céréales, et qu'il soit limité à certains types de fibres et ce à des phases précises de la cancérogenèse.

De plus, il apparaît qu'une élévation de la consommation en produits amylacés soit associée à une incidence élevée de ce cancer, laissant en suspens l'effet des amidons résistants.

Enfin, les études d'interventions ont montré que tout enrichissement de l'alimentation en fibres (apportées par le son de blé ou l'ispaghul) ne semble pas permettre de prévenir la survenue du cancer colorectal, ni son risque de récurrences [6].

Peu d'études ont porté sur l'effet des fibres dans la cancérogenèse mammaire. Bien que les résultats soient divergents, une méta-analyse récente a mise en avant une relation inverse entre le risque de cancer du sein et la consommation de fibres [5]. Une nouvelle étude prospective vient renforcer cette hypothèse en observant, chez les grandes consommatrices de fibres, une diminution du risque cancéreux basée sur le rapport entre le taux de récepteurs aux estrogènes et à la progestérone, définissant le risque du cancer mammaire [81].

Les relations entre la consommation importante de fibres et la diminution du risque de cancer de l'œsophage et du pancréas sont simplement suggérées par quelques études mais ni les mécanismes en jeu, ni le réel bénéfice des fibres n'est, à l'heure actuelle, compris [5].

III.4.1.2. LES DIFFICULTES D'ANALYSE

Au delà des difficultés habituelles, d'ores et déjà rencontrées dans l'analyse des relations aliments-risque cancéreux, telles que l'hétérogénéité des méthodes employées ou la durée réduite de l'observation, se greffent ici un nouvel obstacle à l'étude des effets des fibres sur le risque cancéreux.

En effet, comme décrit précédemment, les fruits et les légumes sont reconnus comme des aliments protecteurs dans la survenue de nombreux cancers. Or, la majorité des fibres alimentaires sont apportées par les fruits et les légumes. Il est ainsi délicat de différencier le rôle des fibres de celui des autres nutriments apportés par les végétaux. Il en est de même pour les fibres apportées par les céréales, elles aussi riches en divers nutriments, dont les aflatoxines, perturbant l'analyse de l'effet des fibres sur la cancérogenèse.

De plus, les sujets ayant un apport insuffisant en fibres sont souvent des consommateurs importants d'aliments sources de composés cancérogènes, tels que les viandes ou les charcuteries [5].

Enfin, le manque de précision des tables alimentaires actuelles ne permet pas de correctement évaluer la richesse en fibres, particulièrement en amidons résistants, des aliments [6].

III.4.2. LES DIFFERENTES FIBRES

Il n'existe pas de définition internationale concernant les fibres [6], mais l'Organisation Internationale de la Santé, des Aliments et de l'Agriculture a récemment

proposé que seuls les polysaccharides issus des parois végétales (hémicellulose, cellulose, lignine [45]), soient considérés comme des fibres et que les amidons résistants et oligosaccharides soient évalués séparément [22]. Cette classification ne sera pas ici retenue puisque, dans la majorité des études disponibles, les fibres regroupent l'ensemble des glucides non digestibles (amidons résistants, oligosaccharides non digestibles et polysaccharides non amylacés, comme la cellulose, les pectines ou inuline) et les lignines [6]. En effet, les fibres ne sont ni digérées, ni absorbées le long du tube digestif [5], et parviennent intégralement au niveau du colon.

Les principales sources de fibres dans notre alimentation sont les fruits et les légumes, dont les fruits et légumes secs et les céréales.

Il convient de distinguer les fibres solubles et les fibres insolubles.

Les fibres solubles forment des solutions visqueuses avec l'eau, à la différence des fibres insolubles. Ces dernières correspondent à la majorité des hémicelluloses, la cellulose et la lignine. Les fibres solubles regroupent quelques hémicelluloses, les pectines, gommages, algues, mucilages et oligosaccharides. La caractéristique de ces dernières est d'être fermentescibles. En effet, les bactéries coliques vont produire des acides gras à courtes chaînes tels que l'acétate, le propionate et le butyrate, à partir de ces fibres. Les fibres insolubles sont elles très peu ou pas fermentées.

En France, on estime entre 15 et 22 g/jour la consommation en fibres [6], ce qui est en général en dessous des recommandations du PNNS1, s'établissant à au moins 20 à 35 g/jour d'apport en fibres [5]. L'apport alimentaire en fibres se fait à 80% par des fibres solubles [37].

III.4.3. MECANISMES POSSIBLES

Les mécanismes d'actions des fibres sur la cancérogenèse sont actuellement insuffisamment maîtrisés. En effet, non seulement ils ne constituent que des hypothèses à confirmer et approfondir, mais aussi ils ne concernent principalement que le cancer colorectal.

III.4.2.1. LE CANCER COLORECTAL

De nombreux mécanismes d'actions, protecteurs ou non, sont suspectés d'être impliqués dans l'effet des fibres envers la cancérogenèse colorectale.

Il semble que les fibres exercent leurs effets protecteurs vis-à-vis du cancer colorectal à la fois de manière directe et indirecte. L'effet direct des fibres est lié à l'augmentation de la masse fécale et aux capacités d'adsorption de certaines fibres, alors que leur action indirecte est la conséquence de leur fermentation.

Tout d'abord, les fibres augmentent la masse fécale. Cette augmentation est plus importante avec les fibres insolubles qu'avec les fibres solubles. L'augmentation de la masse fécale engendre à la fois une diminution directe de la concentration en substances cancérogènes présentes dans l'intestin et de leur diffusion vers la paroi, mais aussi une augmentation de la vitesse du transit, ce qui réduit la production bactérienne en métabolites cancérogènes et leur temps de contact avec la muqueuse colique.

Ensuite, certaines fibres insolubles, douées de capacités d'adsorption, peuvent diminuer la concentration en cancérogènes et en acides biliaires au niveau intestinal. Ainsi, après fixation des acides biliaires, il y a diminution de leur transformation par la flore bactérienne, en acides biliaires secondaires cancérogènes. Ceci est principalement observé avec les fibres hydrophobes, comme la lignine ou la subérine, et les cancérogènes apolaires, tels que les amines hétérocycliques et les hydrocarbures polycycliques.

De plus, la fermentation des fibres fermentescibles conduit à la production d'acides gras à courtes chaînes, qui vont abaisser le pH colique. Cet abaissement du pH diminue l'activité des enzymes bactériennes responsables de la transformation des acides biliaires en acides désoxycholique et lithocholique, considérés promoteurs de la cancérogenèse colique. Les fibres solubles, telles que le son d'avoine, ne permettent pas d'obtenir, chez l'homme, ces résultats. Il convient, cependant, de rester prudent devant ces observations car l'effet des acides biliaires secondaires envers la cancérogenèse colique n'est pas consensuel.

Un des acides gras à courte chaîne produit lors de la fermentation colique semble jouer un rôle important vis-à-vis de la cancérogenèse colique. Il s'agit du butyrate, qui, *in vitro*, semble inhiber la prolifération cancéreuse. Il agit, en effet, sur l'expression des gènes régulant l'apoptose et le cycle cellulaire, pour induire la différenciation ou la mort cellulaire. Certaines études suggèrent un effet sur l'expression des récepteurs PPAR γ ou du récepteur de la vitamine D, considérés comme antiprolifératifs et prodifférenciateurs. Cependant, les études animales montrent que ses effets sont variables en fonction du type de fibres initialement administrées à l'origine de la production du butyrate (son de blé ou d'avoine), du mode

d'administration (intrarectale ou intracaecale), et des interactions alimentaires avec d'autres nutriments (notamment ceux inhibant l'action des COX-2).

En outre, les activités bactériennes coliques varient en fonction des bactéries considérées et ne sont pas toutes considérées impliquées dans la formation de composés cancérogènes, notamment à travers les acides biliaires secondaires. En effet, certaines d'entre elles, dites probiotiques, semblent participer à une diminution de la cancérogenèse colique dans certains modèles animaux. L'effet des probiotiques sera décrit ultérieurement, dans la partie les concernant.

Enfin, les fibres semblent aussi exercer leurs effets protecteurs via leur implication dans l'équilibre énergétique et la résistance à l'insuline. L'insulinorésistance engendre une augmentation du taux d'insuline et d'IGF-1. Or, certaines études ont mis en relation des taux élevés d'insuline ou d'IGF-1 et un risque accru de cancer colorectal [6]. Les fibres alimentaires, principalement les fibres solubles [44], pourraient réduire ce risque, par deux principaux mécanismes. Tout d'abord, elles diminuent la densité énergétique et augmentent la satiété puisqu'elles induisent une distension gastrique. Ceci a pour conséquence d'abaisser l'apport énergétique d'un repas. Ensuite, les fibres solubles vont former un gel dans l'estomac, ce qui va réduire la vitesse de vidange gastrique mais aussi la vitesse d'absorption des aliments. Ainsi, en ce qui concerne le glucose, on observe un aplatissement de la courbe postprandiale de la glycémie et de l'insulinémie. En effet, la richesse des aliments en fibres, notamment insolubles, conditionne leur index glycémique : plus l'aliment est pauvre en fibres, plus son index glycémique est élevé. Au final, les fibres permettent de réduire l'insulinorésistance, facteur de risque du cancer colorectal.

Contrairement aux effets protecteurs des fibres, suggérés par ces précédents mécanismes d'actions, certaines études mettent en avant des actions procancéreuses possibles des fibres.

Une de ces hypothèses est basée sur la prolifération cellulaire et la croissance de la muqueuse colique, consécutives à l'enrichissement du régime en fibres, quelque soit le type de fibres, chez des modèles animaux. Cette prolifération cellulaire est liée à la fermentation des fibres puisqu'elle n'est pas observée chez les animaux axéniques. Cependant, actuellement, on n'observe pas de lien entre cette prolifération et la cancérogenèse colique, la prolifération des cellules cancéreuses pouvant être liée à des effecteurs différents de celle des

cellules saines. De plus, les modèles animaux montrent que cette prolifération cellulaire induite par les fibres ne produit pas les mêmes effets en fonction du stade cancéreux. En effet, chez le rat lors de la phase initiale de la cancérogenèse, l'administration concomitante de fibres fermentescibles et d'un agent mutagène, semble amplifier la phase d'initiation cancéreuse. Au contraire, l'administration de ces mêmes fibres uniquement ultérieurement à l'exposition à l'agent procancéreux induit une diminution de la promotion cancéreuse.

Le butyrate possède une action antiproliférative *in vitro*, mais induit aussi la prolifération cellulaire des cellules saines de la muqueuse colique [6]. En effet, l'administration directe de butyrate à des rongeurs augmente la cancérogenèse, tout comme l'administration d'acétate, autre acide gras volatil synthétisé, lui aussi, lors de la fermentation des fibres [44].

Aujourd'hui, il n'est pas ainsi possible de conclure quant à l'effet des fibres chez l'homme tant les mécanismes impliqués sont nombreux et variables en fonction du stade de la cancérogenèse. Lors des stades initiaux, la prolifération cellulaire engendrée par le butyrate, pourrait expliquer le caractère promoteur des fibres sur la cancérogenèse colique. Ensuite, dans les phases plus tardives, l'action du butyrate sur les cellules tumorales participerait de manière notable aux effets protecteurs des fibres [6].

En conclusion, l'hypothèse posée par Burkitt devrait semble-t-il être modulée et précisée notamment parce que les fibres forment un groupe de composés hétérogènes tant par leur propriétés que par leurs effets.

III.4.2.2. LE CANCER DU SEIN

Il semble, d'après certaines études expérimentales, qu'une consommation importante de fibres soit associée à une diminution du nombre de tumeurs chimio-induites, chez l'animal. Un des mécanismes pouvant expliquer ce constat passe par la diminution de l'absorption des estrogènes, via l'interruption du cycle entérohépatique par les fibres. De plus, les fibres en réduisant l'insulinorésistance, contribuent à l'équilibre énergétique ce qui permet de prévenir la survenue du surpoids [5]. Or, l'insulinorésistance, l'obésité et un taux élevé d'estrogènes sont des facteurs de risque du cancer du sein, semble-t-il modulables par la consommation de fibres.

III.4.4. RECOMMANDATIONS

Les recommandations actuelles préconisant un apport minimal en fibres, ont un objectif plus large que celui de la protection envers les cancers.

Le PNNS1 considère que l'apport alimentaire en fibres doit atteindre 20 à 35 g/jour, principalement grâce à la consommation de fruits et de légumes. Il convient ainsi de consommer des céréales complètes, du pain complet, des légumineuses (lentilles, fèves, haricots...) ou du riz, des légumes et des fruits [5]. Le PNNS2 réaffirme l'importance de consommer des fibres [55].

Il est hasardeux de proposer tout complément alimentaire en fibres en vue des connaissances actuelles [6].

III.5. LA CONSOMMATION DE CAFE

III.5.1. LE CONSTAT

III.5.1.1. LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

Les données les plus récentes sur le lien entre la consommation de café et le risque cancéreux, réévaluent les résultats énoncés dans la première brochure du PNNS1 et dans le précédent rapport du WCRF. En effet, que le café était alors considéré comme facteur de risque du cancer de la vessie (en fonction d'autres facteurs de risque dont le tabac et lors d'une consommation supérieure à 5 tasses/jour), ces résultats ne sont pas repris par les dernières recommandations du PNNS2, fondées sur le rapport WCRF 2007. Les données de ce rapport montrent que le cancer de la vessie est peu soumis aux effets de l'alimentation, le tabac étant le principal facteur de risque de ce cancer [22].

Les dernières données qualifient de peu probables les liens entre le cancer de la prostate et du pancréas et la consommation de café [55].

Bien que les données soient divergentes, il semblerait que la consommation de plus de quatre tasses de café par jour puisse réduire de manière minime le risque du cancer de cancer du sein avant ménopause [82].

Malgré l'absence de consensus, une étude récente relie la consommation de café supérieure à cinq tasses par jour à une réduction du risque de cancer de l'ovaire [83].

Les études actuelles sont trop discordantes et insuffisantes, pour relier le café aux autres sites cancéreux [55] (poumon, œsophage, foie... [22]).

III.5.2. LES APPORTS NUTRITIONNELS DU CAFE

La composition du café est complexe et varie entre les espèces concernées, les graines torréfiées ou non et le café en poudre instantané soluble ou en grains. Ainsi, par simplification, la composition décrite ici restera d'ordre qualitatif.

Le café apporte des minéraux (principalement du potassium), des bases puriques, dont la caféine, des bases azotées (niacine, trigonelline, ammoniacque, bétaine, choline), des lipides, des protéines, des lipides associés à deux diterpènes caractéristiques (le cafestol et le

kahwéol), des glucides, des acides antioxydants (acides chlorogénique, caféique, ferulyque, quinique)... .

Le café peut être contaminé de manière endogène ou exogène. La contamination exogène lors de la préparation du café n'est pas négligeable, puisque les contaminants peuvent être des hydrocarbures polycycliques aromatiques tels que le benzo-a-pyrène, des amines hétérocycliques et des nitrosamines. Il convient cependant de préciser que les teneurs en constituants reconnus cancérigènes sont réduites. Par exemple, la teneur en benzo-a-pyrène dans le café varie de 0.1 à 4 µg/kg alors que les saucisses fumées ou les hamburgers grillés peuvent en contenir jusqu'à 30 µg/kg environ. Au final, certaines études ont montrées que le café n'était responsable que de 0.03% de l'apport journalier en benzo-a-pyrène en France.

A l'inverse, il pourrait aussi contenir des substances anticancérigènes. En effet, les études animales ont mis en avant que l'apport de café à dose importante permettait d'inhiber l'action d'agents cancérigènes. Ce constat pourrait être lié au cafestol et kahwéol [84].

III.5.3. MECANISMES POSSIBLES

III.5.3.1. MECANISMES EN FAVEUR D'UN EFFET PRO CANCEREUX DU CAFE

Le café pourrait différemment moduler le risque cancéreux, en fonction de son effet étudié : pharmacologique ou thermique. En effet, il est possible d'analyser ses actions directement liées à sa composition et son métabolisme ou de simplement le considérer comme une boisson chaude. Le thé peut lui aussi n'être considéré que comme une boisson chaude, ou être étudié à travers sa composition. Bien que n'aboutissant à aucune recommandation nutritionnelle dans les PNNS, le risque cancéreux lié à la consommation de thé sera discuté ultérieurement.

De nombreuses études ont recherché dans le café la présence de composés mutagènes. Il apparaît que certains composés formés lors de la torréfaction du café soient actifs dans le test de mutagenèse d'Ames. De plus, certains composants du café pourraient participer à ces effets.

Des dicarbonyles aromatiques formés lors de la torréfaction sont particulièrement incriminés. Il s'agit du glyoxal, du méthylglyoxal, du maltol... . En effet, dans le test d'Ames,

le méthylglyoxal est le composant le plus mutagène et il serait à l'origine d'environ 10 à 15% du caractère mutagène possible du café.

Autre composé formé lors de la torréfaction, le peroxyde d'hydrogène ne serait pas en lui-même fortement mutagène mais pourrait potentialiser l'action du méthylglyoxal. Cependant, il n'y a pas, aujourd'hui, de consensus quant à son implication dans les effets mutagènes du café.

Les benzopyrènes font partis des cancérigènes connus, mais ne sont présents qu'en teneur minimales dans le café par rapport à d'autres sources alimentaires.

Les composés phénoliques mais aussi la caféine, présents initialement dans le grain de café, sont suspectés de participer aux effets mutagènes mis en avant. La caféine semble uniquement potentialiser l'action des composés mutagènes car son caractère mutagène ne s'exprime que pour des doses 10 à 100 fois supérieures à celle rencontrées dans le café.

Au final, les essais effectués chez l'animal, ne permettent pas de démontrer un effet cancérigène du au café.

L'implication du café dans la cancérogenèse peut être la conséquence du caractère chaud de cette boisson. En effet, la consommation de boissons très chaudes serait à l'origine de lésions de la muqueuse, notamment œsophagienne [84], ce qui favoriserait la survenue du cancer de l'œsophage, au même titre que la consommation de maté brûlant en Amérique du Sud [3], ou de tout autre aliment brûlant. Les boissons chaudes seraient aussi à l'origine de lésions de la muqueuse buccale, du pharynx et du larynx, qui chroniquement, pourraient favoriser le développement cancéreux [22].

III.5.3.2. MECANISMES EN FAVEUR D'UN EFFET ANTICANCEREUX DU CAFE

A l'inverse, divers composants semblent pouvoir exercer un rôle protecteur dans le développement cancéreux.

Tout d'abord, le cafestol et kahwéol sont deux diterpènes présents dans le café qui posséderaient des propriétés anticancéreuses. En effet, il semble que ces composés puissent induire les enzymes de phase II du métabolisme, ce qui augmenterait l'élimination des composés cancérogènes, et diminuer l'activité des enzymes de phase I qui activent de nombreux procancérigènes.

Ensuite, l'acide chlorogénique est reconnu pour ses capacités antioxydantes, pouvant alors s'exercer aux différents stades cancéreux [82]. De nombreux autres acides, ainsi que la caféine, semblent intervenir dans le potentiel antioxydant du café se traduisant par l'élévation des capacités antioxydantes du plasma *in vivo* lors de la consommation de café. Au final, le café appartient aux cinq aliments au potentiel antioxydant le plus élevé, avec le vin, le thé vert, les mûres et les fraises, c'est-à-dire capables de piéger le plus grands nombre de radicaux libres [85].

De plus, l'acide chlorogénique pourrait augmenter la sensibilité à l'insuline. Or, le phénomène de résistance à l'insuline est impliqué dans la cancérogenèse de plusieurs organes.

Enfin, l'acide caféique semble, au sein de cultures de cellules cancéreuses humaines pouvoir réduire la méthylation de l'ADN. Or, l'hyperméthylation de l'ADN est retrouvée au sein de nombreuses cellules tumorales [82].

III.5.3.3. LE CANCER DU REIN

Il semble que l'action diurétique du café participe à l'effet protecteur du café dans la cancérogenèse rénale, en bloquant l'action de l'hormone antidiurétique [82].

III.5.4. RECOMMANDATIONS

Le PNNS1 recommandait de consommer le café avec modération en se limitant à 5 tasses/jour [5].

Le PNNS2 revient sur ces recommandations et ne précise pas de dose maximale quotidienne conseillée, étant donné que l'influence du café sur le risque cancéreux étant peu probable [55].

III.5.5. LE THE

Le thé peut, tout comme le café, n'être considéré que comme une boisson chaude ou être étudié en fonction de sa composition.

Comme toute boisson bue trop chaude, le thé pourrait favoriser les ulcérations œsophagiennes, et ce qui favoriserait, lors d'une consommation régulière, la survenue du cancer de l'œsophage. Le café et le thé constituent les deux boissons chaudes les plus consommées au monde [22].

D'autre part, le thé est riche en flavonoïdes et en catéchines [44].

Un des principaux flavonoïdes présents dans le thé, principalement noir et vert, est la quercétine. Or, certaines études suggèrent que les aliments riches en quercétine protégeraient du cancer du poumon [22].

Les catéchines contenues sont variables en fonction du thé considéré (thé noir, vert ou blanc), notamment en épigallocatechine gallate qui représente par exemple plus de 30% de la matière sèche du thé vert [44]. Expérimentalement, l'épigallocatechine gallate peut inhiber certaines cyclines et CDKs, induire l'apoptose, moduler l'angiogenèse, l'inflammation, la réponse immune et réduire l'activité des matrice-métallo-protéases²², enzymes clefs de la phase d'invasion cellulaire.

Les polyphénols du thé pourraient être anti-initiateurs, notamment grâce à leur potentiel antioxydant, et anti-promoteurs.

Les études ayant analysées le risque cancéreux lié à la consommation de thé conduisent à des résultats hétérogènes. En effet, alors que certains le considère comme un aliment protecteur envers la survenue du cancer, les résultats disponibles sont divergents, notamment en ce qui concerne le cancer du colon [44]. Le premier rapport du WCRF concluait à un possible effet protecteur du thé vert envers le cancer de l'estomac et à l'absence de lien entre la consommation de thé noir et les cancers du rein, du pancréas et de l'estomac. Le second rapport WCRF 2007 revient sur ces conclusions et estime qu'à l'heure actuelle les données sont insuffisantes pour conclure sur le risque cancéreux lié à la consommation de thé [22].

IV. DES HYPOTHESES ENCORE NON VERIFIEES ET NE CONDUISANT PAS A DES RECOMMANDATIONS ALIMENTAIRES ET NUTRITIONNELLES NI GENERALES, NI SPECIFIQUES

De nombreux constituants alimentaires sont suspectés d'avoir un rôle fondamental dans la cancérogenèse. Parmi eux, les composés antioxydants, les phytoestrogènes, les folates et les pré- et pro- biotiques, ont donné lieu à un grand nombre d'études pour mieux évaluer et comprendre leurs effets. Cependant, les données actuelles sont insuffisantes pour reconnaître ces constituants comme impliqués dans le développement cancéreux. Ils constituent des hypothèses non vérifiées et qui ne peuvent donc, en aucun cas, conduire à des recommandations alimentaires en termes de prévention nutritionnelle du risque cancéreux.

C'est ainsi, que la partie suivante concernant ces quatre hypothèses actuelles, n'a pas la prétention d'être exhaustive, l'objectif n'étant que d'aborder quelques pistes possibles, qui deviendront, peut être, le fondement des recommandations de demain.

IV.1. LES COMPOSES ALIMENTAIRES ANTIOXYDANTS

IV.1.1. IMPLICATIONS DES COMPOSES ANTIOXYDANTS DANS LA CANCEROGENESE

Les radicaux libres constituent des éléments qui sont produits à la fois dans des conditions physiologiques mais aussi lors de conditions pathologiques, par exemple lors d'un état inflammatoire. Initialement l'anion superoxyde est formé et conduit à la formation de nombreux autres radicaux comme le radical hydroxyle ou le peroxyde d'hydrogène. Il s'agit de composés très réactifs qui, dans le but de se stabiliser, captent un hydrogène de la molécule adjacente, comme dans le cas de la peroxydation lipidique. Ils vont ainsi réagir avec bon nombre de substrats biologiques conduisant à des inactivations d'enzymes, des altérations de l'ADN, une peroxydation lipidique... .

Les radicaux libres sont ainsi des générateurs d'altérations génomiques justifiant qu'ils participent à l'initiation tumorale, mais ils participent aussi à la phase de promotion tumorale.

Il existe deux grands systèmes de défense antioxydante : des enzymes antioxydantes, comme la glutathion peroxydase, la catalase, ou encore la superoxyde dismutase, et des

molécules antioxydantes, comme la vitamine E, le glutathion mais aussi de protéines antioxydantes telle que la transferrine. Certains oligoéléments dont le zinc sont indispensables à l'activité de ces systèmes enzymatiques.

Les capacités de défense sont variables d'un individu à l'autre en fonction des prédispositions génétiques mais aussi de l'environnement du sujet et de son mode de vie.

Dans les situations physiologiques les capacités de ces systèmes permettent de réguler la production des espèces réactives de l'oxygène, puisqu'il existe un équilibre entre la synthèse de ces composés et les capacités de défense antioxydante. Lors d'un stress oxydant modéré l'organisme peut compenser en augmentant l'expression de ces systèmes de défense. Si le stress oxydant s'accroît davantage, les capacités de défense deviennent dépassées et la production de radicaux dépasse les capacités de défense. Plus le stress oxydatif s'accroît, plus les dommages des radicaux s'amplifient (cassures de l'ADN, oxydation de protéines...), et plus le besoin en antioxydants s'accroît.

Les composés antioxydants permettent donc d'accroître les capacités de défense de l'organisme. Cependant, l'apport de composés antioxydants exogènes doit se faire à doses physiologiques et sous forme de mélanges car les antioxydants agissent de manière synergique. Ces antioxydants vont non seulement piéger les radicaux libres, mais vont aussi exercer de nombreuses autres actions. En ce qui concerne la cancérogenèse, les antioxydants peuvent ainsi favoriser la réponse immunitaire, réduire l'expression d'oncogènes, la multiplication cellulaire ou l'angiogenèse des tumeurs et de réguler les signaux cellulaires, notamment ceux régulant l'apoptose [86].

IV.1.2.DEFINITIONS DES COMPOSES ANTIOXYDANTS

Les composés antioxydants alimentaires constituent un groupe hétérogène. En effet, il réunit à la fois des vitamines antioxydantes, des minéraux et des microconstituants végétaux. L'objectif ici n'est pas de dresser la liste exhaustive des composants antioxydants et de leurs effets mais bien de décrire les composés principaux et leurs effets physiologiques susceptibles de justifier leurs implications, de près ou de loin, dans la cancérogenèse. Ainsi, nous profiterons de cette partie pour aborder non seulement leurs effets antioxydants, mais aussi leurs autres actions pouvant intervenir dans le développement cancéreux.

IV.1.2.1. LES VITAMINES ANTIOXYDANTES

Parmi les vitamines antioxydantes, sont retrouvées les vitamines E, C et A.

La vitamine E regroupe des composés chimiquement apparentés ayant en commun un cycle chromanol et une chaîne latérale saturée ou non. On distingue huit stéréo-isomères présents dans les végétaux [87]. L' α -tocophérol est la vitamine E ayant l'activité vitaminique la plus élevée [45], ces deux dénominations sont souvent confondues. Les principales sources de vitamine E sont les huiles végétales, tant pour leurs teneurs absolues, comme le montre le tableau 4, que pour la biodisponibilité de la vitamine E contenue [87]. Les amandes, les noix, les noisettes, les noix et de façon moindre certains fruits et légumes (mangue, pêche, tomate, ou brocoli) en sont aussi riches [39]. Outre l'apport végétal, le foie, le lard, les œufs, le lait, les germes de céréales sont aussi une source de vitamine E [88]. Cependant ces dernières sources sont moins assimilables [87].

La vitamine E est une vitamine liposoluble au rôle antioxydant majeur [39], inhibant notamment la peroxydation des acides gras insaturés [45], présents à la fois au sein des aliments mais aussi *in vivo*, dans les structures lipidiques. La vitamine E agit de manière synergique avec les systèmes de la défense antioxydante et semble particulièrement impliquée dans l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et thromboxanes, à partir de l'acide arachidonique. Ainsi, elle pourrait moduler notamment les phénomènes inflammatoires [87].

Aliments	Teneur en vitamine E (mg pour 100 g)
Huile de tournesol, huiles mélangée	55-80
Autres huiles végétales	10-30
Margarines	6-40
Mayonnaise, sauce vinaigrette...	9-17
Fruits et légumes, poissons gras	0.8-2
Beurre, oeuf	1.1-2
Produits laitiers (hors beurre)	< 0.8

Tableau4-Teneur des aliments en vitamine E [87].

La vitamine C ou acide ascorbique, est une vitamine hydrosoluble, non synthétisable par l'organisme et qui doit donc être apportée par l'alimentation [39]. Les principales sources sont représentées par les végétaux frais [88], comme le montre le tableau 5. Le fruit le plus

riche en vitamine C est l'acérola. Cependant, cette vitamine est sensible à l'air et à la lumière et donc il y a des pertes importantes, allant jusqu' 50% [39], lors de la cuisson ou dans certaines préparations culinaires (broyage, épluchage...).

Il s'agit d'une vitamine aux rôles essentiels, notamment dans d'oxydoréduction (comme la réduction des nitrites) [87]. Elle est aussi nécessaire dans la régénération de la vitamine E, l'absorption du fer, le bon fonctionnement du système immunitaire... [39]. Elle intervient dans les réactions radicalaires, où elle peut à la fois se comporter comme un anti-radicalaire ou un producteur de radicaux libres [87] : elle se conduit comme un antioxydant, justifiant la supplémentation en vitamine C de nombreux aliments comme des boissons [5], ou un oxydant, comme lorsque en présence de métaux de transition comme le fer. On assiste alors à la synthèse de l'anion superoxyde. Cependant, étant donné que les teneurs en ions Fe^{2+} et Cu^{2+} libres *in vivo* sont réduites, les propriétés antioxydantes de la vitamine C sont généralement prédominantes [87]. Enfin, elle peut inhiber la formation stomacale des nitrosamines puisqu'elle agit sur les deux étapes indispensables de leurs formations, que sont la réduction des nitrates en nitrites et l'addition des nitrites sur les amines [42].

Aliments	Teneur en vitamine C (mg pour 100 g)
Acérola	1745
Piment rouge	370
Goyave	275
Persil, cassis	130-200
Kiwi, chou vert	100
Cresson, fraise, orange, citrons	55-65
Mangue	40
Ail, Groseille, framboise	30-35
Melon, mûre, tomate	15-25
Banane, raisins, abricot, pomme, poires, prunes	5-10

Tableau 5-Teneurs en vitamine C de divers fruits et légumes [89].

Enfin, la vitamine A est représentée par plusieurs formes chimiques, notamment les rétinoles et ses dérivés dans les aliments d'origine animale et les caroténoïdes dans les tissus végétaux ; le rétinol étant considéré comme le principal représentant de la vitamine A. Les

aliments d'origine animale les plus riches en rétinol (forme estérifiée) sont les foies de poissons et leurs huiles et les foies d'animaux, mais les principales sources de la population en vitamine A sont les produits laitiers gras dont le beurre. Les principaux aliments vecteurs de la vitamine A sont présents dans le tableau 6 [87].

Les caroténoïdes sont les constituants responsables de la coloration des fruits et des légumes. Cette famille regroupe 600 pigments liposolubles différenciés en fonction de leur coloration. On distingue les pigments xanthophylles, tels que la lutéine, et les carotènes, comme les alpha- ou bêta- caroténoïdes et le lycopène. Les bêta-caroténoïdes sont présents dans les fruits jaunes-orangés et plus le végétal est coloré, plus il contient de bêta-caroténoïdes. En ce qui concerne le lycopène, il est présent dans les tomates, mais aussi dans les melons d'eau, l'abricot, le pamplemousse rose ou rouge ou le poivron rouge [22].

La particularité de certains caroténoïdes, notamment des alpha- et bêta-caroténoïdes, est de permettre, après absorption, la formation de rétinol, justifiant leur appellation de caroténoïdes précurseurs de la vitamine A. Ils ont aussi un rôle d'antioxydants et font partie de la défense anti radicalaire non enzymatique [43]. La vitamine A possède aussi un rôle fondamental, lié à un dérivé obtenu par oxydation du rétinol : l'acide rétinoïque, indispensable à la régulation de l'expression génique. Certains stéréo-isomères de cet acide sont des ligands spécifiques de récepteurs nucléaires, pouvant ainsi inhiber ou accroître l'expression des gènes en aval de ces récepteurs. De plus, ces récepteurs semblent pouvoir se combiner entre eux mais aussi avec d'autres, ce qui est à l'origine d'un grand nombre de combinaisons possibles et autant d'implications multiples de la vitamine A [87]. Les caroténoïdes semblent par exemple induire l'apoptose, par une action au niveau des effecteurs enzymatiques [86].

Il est intéressant de remarquer que les taux des vitamines C et E sont réduits chez les fumeurs, vis-à-vis des sujets non fumeurs [39].

Aliments	Rétinol (en µg pour 100g)	β-carotène (en µg pour 100g)
Foie	10800-2350	1500
Poisson très gras	800-1000	0
Beurre	700	500
Fromage et crème	200-380	50-220
Œuf	200	40
Lait entier	50	13
Fruits (pommes, kiwis...)		50-70
Poireaux, brocolis	0	400
Fruits (abricots, mangue...)	0	1500-3000
Epinard, bette	0	4500
Carottes	0	9000-10000

Tableau 6-Teneur des aliments en vitamine A [87].

IV.1.2.2. LES MINÉRAUX ANTIOXYDANTS

Le zinc et le sélénium sont les deux principaux minéraux antioxydants.

Le zinc est le second métal le plus abondant dans l'organisme après le fer. Il est principalement apporté par les poissons, viandes et céréales complètes [88]. Il intervient au sein de plus de 50 enzymes dont la superoxyde dismutase ou l'ADH. Il participe à la fois à la transcription génique, l'immunité ou la synthèse protéique [45]. Il est indispensable à celle-ci puisqu'il active les ADN et ARN polymérases, régule les histones, se fixe sur le promoteur de certains gènes pour activer la transcription... Il semble aussi participer à la défense antioxydante par de nombreux mécanismes (stabilisation des membranes, compétition avec le fer au niveau de la réaction de Fenton génératrice de radicaux libres...).

Le sélénium est un métalloïde [87], principalement apporté par les aliments riches en protéines, c'est-à-dire les viandes, œufs et poissons [88]. Les végétaux les plus riches en sélénium sont les lentilles [39]. Il possède un caractère antioxydant important par son implication dans la formation des sélénoprotéines comme la thiorédoxine réductase [42] ou les glutathions peroxydases [45], enzymes dont l'activité est fonction de l'apport en sélénium.

Ainsi, une carence en sélénium est associée à un stress oxydatif [87]. Il intervient également la détoxification des xénobiotiques [88].

IV.1.2.3. LES MICROCONSTITUANTS VEGETAUX ANTIOXYDANTS

Il s'agit principalement des polyphénols végétaux.

Les polyphénols sont présents dans tous les végétaux mais ils sont apportés sous différentes formes [5] car il existe plus de 4 000 composés polyphénoliques différents [39]. On distingue quatre classes de polyphénols [5] : flavonoïdes, acides phénoliques, lignanes et stilbènes.

En ce qui concerne les flavonoïdes, on distingue les oxoflavonoïdes (les flavones, flavonols, flavanols, isoflavones, flavanones) et les anthocyanes et les tannins [39].

Les oxoflavonoïdes (pigments de couleur jaune) sont présents dans les parties aériennes exposées au soleil des jeunes plantes (laitue, épinards, haricots...), dans la peau et dans la pulpe de certains fruits, comme les abricots, mais aussi dans les oignons ou le soja. La quercétine est un flavonol considéré comme une molécule antioxydante aux effets protecteurs. Elle est présente dans les pommes, les agrumes, les légumes verts, les brocolis, les cerises ou encore les myrtilles [22].

Les anthocyanes (pigments de couleur rouge, violette ou bleue) sont retrouvés dans les fruits et légumes de couleur rouge à violacée tels que le cassis, la mûre, la betterave... .

Les tanins sont présents sous forme de polymères de catéchines, non absorbables [39].

Un stilbène aux potentielles propriétés anticancéreuses a récemment été mis en avant : il s'agit du resvératrol [42], retrouvé de manière importante dans le raisin [89].

IV.1.3. LE CONSTAT

Beaucoup d'études se sont intéressés aux effets des divers antioxydants. Il existe trois principaux types d'études : les études portant sur la consommation de certains aliments sources de l'antioxydant étudié, les études animales et les expérimentations *in vivo* sur des cultures cellulaires. Les données recueillies permettent d'évaluer les sites soumis à l'action de cet antioxydant, avec plus ou moins de certitudes, et suggèrent parfois des hypothétiques mécanismes d'action.

Les études portant sur l'effet synergique de tous ces antioxydants, bien que à priori moins probantes, participent en réalité de près aux conclusions nutritionnelles.

IV.1.3.1. DONNEES SUR LES VITAMINES ANTIOXYDANTES

On retrouve un relatif défaut de données concernant la vitamine E, vis-à-vis d'autres antioxydants.

Certaines études basées sur la consommation d'aliments riches en vitamine E, ont suggéré un possible effet protecteur de ceux-ci sur la survenue des cancers de la prostate et de l'œsophage [22]. Il semble possible que la vitamine E possède un effet protecteur sur la cancérogenèse du poumon et du col de l'utérus.

En ce qui concerne la vitamine C, les études portant sur la consommation des aliments riches en vitamine C ont mis en avant une réduction du risque de cancer, avec un risque relatif divisé par deux en cas de consommation importante [44]. La relation protectrice entre la vitamine C et le cancer de l'œsophage est qualifiée de probable [55]. Cependant, la vitamine C pourrait aussi exercer son action anticancéreuse au niveau du poumon, du col de l'utérus et de l'estomac. En ce qui concerne le cancer de l'estomac, il apparaît que la vitamine C empêcherait la formation des nitrosamines cancérogènes et protégerait la muqueuse des effets d'*Helicobacter pylori* [44].

Les modèles animaux ne permettent pas d'aboutir à un consensus quant à son effet sur la cancérogenèse [42]. Les études animales mettent ainsi en avant l'effet ambivalent (procancéreux et protecteur) de la vitamine C [44].

Les caroténoïdes sont les vitamines qui ont données lieu au plus grand nombre d'étude.

Certaines études ont tenté d'évaluer les effets des caroténoïdes en se basant sur les effets d'une alimentation riche en aliments sources. Des données concernant les carottes, ont mis en avant leur action protectrice sur le cancer du col de l'utérus. En fait, des taux sanguins bas en antioxydants alimentaires sont associés à la persistance du papillomavirus humain. Ces études ont également suggéré un effet protecteur des aliments riches en carotène vis-à-vis du cancer de l'œsophage [22]. Les liens les plus forts, qualifiés de probables, entre les aliments riches en caroténoïdes et la protection de la cancérogenèse ont été retrouvés pour les cancers du larynx, du pharynx, de la bouche et du poumon. Les aliments riches en β -carotène

protègent eux probablement du cancer de l'œsophage [55]. Il est possible que la consommation de caroténoïdes réduise le risque de cancer du sein [44].

Les modèles animaux suggèrent un effet favorable des caroténoïdes envers la cancérogenèse chimio-induite (peau et du foie) [42].

Des études *in vitro* confèrent aux caroténoïdes un caractère anticancéreux, non seulement lié semble-t-il à leur caractère précurseur de la vitamine A.

Au final, ces diverses études suggèrent un effet des caroténoïdes au niveau de l'ensemble des étapes de la cancérogenèse, bien qu'ils semblent principalement actifs lors de la promotion tumorale.

On distingue trois grands mécanismes d'action des caroténoïdes, précurseurs ou non de la vitamine A.

Tout d'abord, ils moduleraient l'activité enzymatique des enzymes de métabolisation. Il s'agit du bêta-carotène ou de la canthaxanthine. Cependant, ces effets divergeraient selon les organes et les caroténoïdes.

Ensuite, par des mécanismes divers, ils participent au maintien de l'intégrité de l'ADN et évitent que les cancérogènes directs ou indirects forment des « adduits ».

Enfin, ils modulent, via l'acide rétinoïque, l'expression génique notamment des gènes impliqués dans la différenciation ou la prolifération cellulaire ou encore codant pour les protéines régulant l'apoptose [42].

IV.1.3.2. DONNEES SUR LES MINERAUX ANTIOXYDANTS

En ce qui concerne le zinc, les études épidémiologiques relient à la fois la carence et l'excès de zinc à l'augmentation de certains cancers, respectivement le cancer de l'œsophage et les cancers du sein et colorectal. Cependant, les taux sanguins élevés de zinc pourraient traduire la prolifération tumorale intense, puisque l'ADN-polymérase contient du zinc.

L'hypothèse proposée serait un affaiblissement des défenses anti-tumorales lors d'une carence en zinc.

Plusieurs études ont mis en relation la richesse du sol de certaines régions en sélénium et la moindre mortalité par cancer dans ces régions. De même, les pays où le sol est moins riche en sélénium, ont des taux élevés de mortalité par cancer, notamment pour les cancers de l'estomac et de l'œsophage [44].

En ce qui concerne les études ayant analysé l'effet des aliments riches en sélénium sur le développement cancéreux, plusieurs relations ont été mises en avant. En effet, la relation entre les aliments riches en sélénium et le cancer de la prostate, est qualifiée de probable [55]. De plus, il pourrait, de manière moins consensuelle, exister une relation entre le cancer colorectal, le cancer de l'estomac, du poumon, de la vessie, du pancréas, du colon et les aliments riches en sélénium. En effet, les hommes ayant des taux sanguins importants de sélénium, présentent 2 à 3 fois moins de cancers (de l'estomac, du poumon [22], de la vessie, du pancréas, du colon et de la prostate). Cet effet protecteur n'est pas retrouvé pour les cancers féminins, notamment hormono-dépendants [44].

Les résultats études animales sur les conséquences de la carence en sélénium, restent contrastés, quelque soit l'effet analysé.

Il apparait que des apports modérés protègent l'ADN des effets des radicaux libres. Toutefois, lors d'un apport à doses élevées, le sélénium se comporte comme un pro-oxydant. Malgré tout, dans ce cas, un certain effet bénéfique peut s'exercer car ce contexte peut favoriser la survenue de l'apoptose au sein des cellules cancéreuses déjà constituées [42]. Au final, il semble que les effets bénéfiques constatés soient obtenus pour des doses peut différentes de celles conduisant à des effets pro-oxydants.

Une nouvelle approche, consistant à faire pousser des légumes, notamment l'ail, sur un sol riche en sélénium, paraît particulièrement intéressante. En effet, cet ail inhibe alors plus fortement la cancérogenèse que l'ail normal ou le sélénium seul. Le second intérêt est que cet ail présente une toxicité réduite par rapport au sélénium, minéral trop toxique pour être rajouté tel quel à un « aliment fonctionnel ». Ses essais ont aussi été menés avec le brocoli et le brocoli sélénié obtenu est plus protecteur que le brocoli normal envers la cancérogenèse mammaire et colique [44].

Le sélénium exercerait ses actions par son implication dans la constitution et fonctionnement des nombreuses sélénoprotéines.

Tout d'abord, la sélénoprotéine P, serait douée d'un rôle antioxydant extracellulaire, puisque, *in vitro*, elle est la seule enzyme capable de détruite le peroxy-nitrite mutagène [42].

Le sélénium exerce aussi un rôle direct sur le contrôle des facteurs de transcription par la thiorédoxine réductase, enzyme réduisant la thiorédoxine. Cette enzyme contribue aussi au pouvoir antioxydant du sélénium puisqu'elle intervient notamment dans la régénération des vitamines C et E. Enfin, des études ont mis en avant que cette enzyme et la thiorédoxine sont surexprimées au sein de certaines tumeurs. Il semble que la thiorédoxine stimule la croissance des cellules tumorales, justifiant alors le rôle indispensable de la thiorédoxine réductase dans le contrôle de la croissance cellulaire mais aussi dans l'apoptose. Ainsi, une carence en sélénium contribuerait au développement cancéreux.

De plus, certains auteurs attribuent les effets anticancéreux du sélénium à son action renforçatrice du système immunitaire et à la production de métabolites perturbant la cellule cancéreuse.

Enfin, le sélénium semble augmenter l'activité des enzymes de détoxification comme la glutathion-S-transférase, diminuant ainsi l'activation de certains procancérigènes [44].

IV.1.3.3. DONNEES SUR LES MICROCONSTITUANTS VEGETAUX ANTIOXYDANTS

Les polyphénols semblent contribuer de manière importante aux capacités antioxydantes totales des aliments mais les différents polyphénols possèdent des capacités antioxydantes variables. En effet, les anthocyanines semblent conférer aux aliments (fraises, prunes rouges, framboises) des capacités antioxydantes totales supérieures aux végétaux riches en flavanones (orange) et flavanols (oignons, poireaux) [89]. De plus, il semble que certains polyphénols (quercétine, flavonone, flavone) puissent accroître l'activité des enzymes de phase II du métabolisme.

Concernant, les flavonoïdes il semble qu'ils possèdent un caractère antiprolifératif résultant de divers mécanismes, en plus de leur caractère antioxydant : modification de la transduction des signaux engendrés par la fixation des facteurs de croissance et hormones, liaison avec les récepteurs oestrogéniques de certaines tumeurs (décrite dans la partie concernant les phytoestrogènes), induction de l'apoptose et blocage du cycle cellulaire. En ce qui concerne ce dernier mécanisme, ils semblent pouvoir inhiber la progression du cycle cellulaire en plusieurs points. La phosphokinase C, notée PKC, participe au déroulement du

cycle cellulaire, notamment au niveau du passage G1-G2/M. Cette kinase est inhibée par les flavones, telle que l'apigénine, et les flavonols, comme la quercétine. L'inhibition du cycle cellulaire passe aussi par une inhibition de certaines cyclines et CDKs. L'induction de l'apoptose par l'apigénine, passe, également, par l'induction de la protéine p53 [42].

En ce qui concerne le lycopène, les résultats actuellement disponibles sont trop récents et contradictoires pour permettre d'aboutir à un consensus. Six études ont analysé la relation entre lycopène et le cancer de la prostate et ont permis de la qualifier de probable [55]. Il semble que la consommation de tomates, notamment cuites avec de l'huile pour augmenter la biodisponibilité du lycopène, puisse réduire le risque de cancer de la prostate.

En ce qui concerne la quercétine, les données animales sont contrastées et suggèrent à la fois un potentiel anti- et pro- cancéreux. La quercétine inhibe *in vitro* la prolifération des cellules cancéreuses [44]. Il a été suggéré que les aliments riches en quercétine puissent aussi avoir un effet protecteur sur la survenue du cancer du poumon [22].

Enfin, quant au resvératrol, les études lui confèrent un caractère antimutagène et antioxydant important mais aussi un potentiel antiprolifératif, semble-t-il du à ses capacités de blocage de certains points de passage du cycle cellulaire. Certaines études ont aussi suggéré des actions inhibitrices au niveau de la NO synthétase et de l'activité des cyclooxygénases, facteurs liés à la croissance tumorale [42].

IV.1.3.4. DONNEES GENERALES SUR LES ANTIOXYDANTS

La majorité des études épidémiologiques disponibles se basent sur la concentration sanguine en antioxydants pour relier les variations de celle-ci aux modifications du risque cancéreux. Il apparaît que la concentration sanguine en vitamine C et en certains caroténoïdes, tels que le lycopène ou le β -carotène soit fonction de l'apport nutritionnel, principalement en fruits et légumes. Une étude a mis en avant que la consommation pendant deux semaines de huit portions de fruits et de légumes par jour, à la place des trois portions quotidiennes initiales, augmente respectivement de 72.8% et 53% les concentrations plasmatiques de vitamine C et de β -carotène [89].

Des études récentes utilisent une nouvelle approche dans l'analyse de l'effet des antioxydants. Elles se basent sur les capacités antioxydantes totales des aliments, ce qui permet ainsi de mieux évaluer les interactions existantes entre les composés antioxydants et

les autres nutriments présents, mais aussi d'aborder la notion de synergie d'action entre les nombreux antioxydants. Cette capacité antioxydante totale ou TAC, *Total Antioxidant Capacity*, représente la capacité totale de l'aliment à lutter contre l'effet des radicaux libres et à été étudiée par des méthodes diverses (pouvoir réducteur, capacité d'absorbance des radicaux oxygénés ou capables de bloquer la chaîne oxydative...).

Ainsi, parmi les légumes, les épinards, les piments, les navets, les asperges et les betteraves se distinguent par les TAC élevées, tout comme chez les fruits, les mûres, framboises et fraises. En ce qui concerne les jus de fruits, les jus d'orange, de citron et de raisins semblent posséder les TAC les plus importantes. Pour les légumineuses, les lentilles et les fèves présentent des TAC supérieures. Les noix présentent elles aussi une TAC importante. Les valeurs les plus élevées pour les végétaux ont été retrouvées pour la feuille de laurier et le safran.

Le chocolat a également été analysé et fait partie des aliments aux capacités antioxydantes totales importantes, bien supérieures à celles des autres sucreries (confitures, glaces ou miel). Le chocolat noir présente les valeurs les plus fortes, à cause de sa teneur supérieure en composés phénoliques vis-à-vis du chocolat au lait.

Pour les boissons, le vin rouge présente bien évidemment une TAC supérieure au vin blanc, au thé (vert et rouge) et au café.

Au final, exception faites des boissons dont les valeurs des TAC sont supérieures aux aliments, et en se basant sur leur TAC *in vitro*, le safran, la feuille de laurier, les noix, le chocolat noir et l'expresso sont les cinq « aliments » au potentiel antioxydant le plus fort [85].

IV.1.3.5. DONNEES SUR LA SUPPLEMENTATION EN ANTIOXYDANTS

D'après les résultats précédents, suggérant l'effet protecteur des antioxydants envers de nombreux processus cancéreux et devant le constat reliant un fort statut biologique en antioxydants à un risque cancéreux réduit, la mise en place d'études de supplémentation en antioxydants fut décidée. Ainsi, de nombreuses études d'intervention furent menées, afin d'évaluer les effets d'une supplémentation en un ou plusieurs antioxydants. Il s'agit par exemple de l'étude SU.VI.MAX ou ATBC, qui, comme bon nombre de ces études, ont abouti à des résultats décevants, voire inattendus [42]. Cependant, en 2000, 27% des femmes françaises consommaient des compléments alimentaires dont 0.7% à base de β -carotène,

apportant alors à l'organisme 10 fois les apports journaliers recommandés (soit 2.1 mg/jour) [55].

Parmi les essais d'intervention, seule une étude Chinoise a mis en avant l'effet d'une supplémentation en antioxydants dans la prévention du risque cancéreux [42]. Cette étude d'intervention a permis de réduire de 20% le risque de cancer de l'estomac, initialement très élevé [44]. Cependant, ces résultats sont contestables puisque la population choisie présentait de nombreuses carences en vitamines et minéraux [42]. En outre, cette population ayant reçu une supplémentation en vitamine E, sélénium et carotène, il n'est pas possible de savoir lequel ou lesquels de ces antioxydants ont agi [44].

L'étude SU.VI.MAX a mis en avant un effet protecteur d'une supplémentation en antioxydants uniquement chez les sujets masculins. L'absence d'effet chez les femmes s'explique par un statut initial en antioxydant bien supérieur à celui de leurs homologues masculins, notamment grâce à une consommation plus importante de fruits et de légumes [39]. Ceci suggère donc qu'un apport alimentaire suffisant en fruits et en légumes permet d'obtenir des taux « protecteurs » en oxydants.

Au delà de l'absence d'effet obtenu par diverses études évaluant les conséquences de la supplémentation en antioxydants, certaines études ont mis en avant la dangerosité de celle-ci.

En effet, les données recueillies par une étude finlandaise ATBC menée chez des fumeurs a mis en avant une augmentation de 16% de l'incidence du cancer du poumon lors d'une supplémentation en β -carotène à forte dose, seule ou associée à un apport en vitamine E ou A. Ces résultats ont, par la suite, été confirmés par une étude américaine, avec des variations quantitative de l'augmentation du risque [5, 42]. Une méta-analyse de quatre études d'intervention conclue à une augmentation du risque cancéreux de 24% chez les fumeurs supplémentés de 20 à 30 mg/jour de β -carotène, associé ou non à d'autres vitamines et minéraux. Plusieurs mécanismes semblent justifier cette augmentation du risque cancéreux. Il semble que le β -carotène, à dose élevée, favorise l'activation des composés procancérologènes du tabac en cancérologènes actifs, par l'activation des enzymes de phase I du métabolisme. Cette activation conduisant à la production de radicaux libres, le β -carotène peut être considéré comme un pro-oxydant [55]. Ainsi, l'hypothèse suggérant que le β -carotène se comporte comme un pro-oxydant en présence des radicaux de NO chez les fumeurs, a été

proposée [42]. Au final, la relation entre la consommation de compléments alimentaires à base de β -carotène, à doses élevées, et l'augmentation du risque de cancer de poumon est qualifiée de convaincante. Cependant, la relation entre la diminution du risque de cancer de l'œsophage et le β -carotène, apporté par l'alimentation à dose nutritionnelle, est qualifiée de probable [55].

En outre, les données concernant l'effet de la supplémentation en zinc $>100\mu\text{g/jour}$ mettent en avant un risque de cancer de la prostate multiplié par deux [44].

IV.1.4. CONCLUSION

A l'heure actuelle, au vu des résultats divergents disponibles il n'est pas possible de conclure précisément sur les effets des antioxydants au niveau de la cancérogenèse.

Cette absence de conclusion vient essentiellement des effets ambivalents des antioxydants [44], qui peuvent alternativement se comporter comme des composés anti-radicalaires ou des pro-oxydants. De plus, leur action antioxydante peut se révéler elle-même inadaptée, principalement lors des phases tardives de la cancérogenèse où les radicaux libres participent à l'induction de l'apoptose des cellules tumorales [42].

En outre, la majorité des études *in vivo* ont mis en avant l'absence de réduction des dommages oxydatifs de l'ADN ou des lipides lors de l'augmentation de la consommation de fruits et de légumes. Cependant, ce constat pourrait être du à la méthodologie de ces essais, comme par exemple la réalisation de la prise de sang à jeun, ce qui d'après le temps de demi-vie des antioxydants, ne peut probablement pas permettre d'observer la diminution du taux des marqueurs de l'oxydation attendue [89].

Enfin, chaque aliment étant un « cocktail » unique d'antioxydants, il est difficile d'attribuer objectivement un effet observé à un composé précis. En outre, ces « cocktails » sont probablement sources d'interactions nutritionnelles, qui paraissent délicates à analyser, et qui doivent contribuer au potentiel antioxydant global de l'aliment. On suspecte notamment des effets synergiques entre les divers composés antioxydants [86].

Ainsi, à l'heure actuelle il est impossible d'émettre des recommandations qualitatives et/ou quantitatives sur l'apport nécessaire en antioxydants dans la prévention du risque cancéreux, bien que les besoins journaliers en ceux-ci soient connus dans le cadre de la prévention des carences alimentaires.

En outre, à la vue des résultats des études d'intervention, il apparaît que la supplémentation en antioxydants (même associés) n'égale pas les effets d'une alimentation variée et riche en fruits et légumes. Ainsi, aucun argument scientifique ne permet de proposer une supplémentation en antioxydants sous forme médicamenteuse au long cours dans la prévention du risque cancéreux [55].

IV.2. LES PHYTOESTROGENES

IV.2.1.DEFINITION

Les phytoestrogènes peuvent se définir comme toute substance issue du monde végétal douée d'une activité estrogénique *in vivo* et *in vitro*.

Ils n'appartiennent pas à un groupe chimique spécifique. Les phytoestrogènes font partie des polyphénols et regroupent des isoflavones, lignanes, coumestranes, isoflavanes, et flavonones [90], aux structures similaires à celle de l'œstradiol. La génistéine et la daidzéine sont des isoflavones [3] retrouvées principalement dans les légumineuses comme le soja [42], sous forme de glucosides. De nombreuses plantes (pomme, poire, oignon, ail, graine de lin, carotte, fenouil...) sont sources de lignanes, dont certains, dépourvus d'action estrogéniques, nécessitent d'être transformés par la flore intestinale pour que l'activité estrogénique s'exprime. Le coumestrol présent dans les épinards ou la luzerne est le principal représentant des coumestranes, la glabridine issue de la réglisse est une isoflavane, et la 8-prénylnaringénine est une flavanone retrouvée dans le houblon de la bière [90].

Les sources alimentaires principales des phytoestrogènes sont le soja, les graines de lin ou de sésame, les fruits, les légumes et les céréales [22].

Le soja contient deux autres constituants, semblent-ils très actifs contre le cancer : il s'agit de l'acide phytique ou phytate (présent aussi dans le son de blé) et l'inhibiteur de la protéase de Bowman-Birk ou BB (présent dans d'autres légumineuses). Bien que ces deux composés ne soient pas des phytoestrogènes, ils seront abordés dans ce chapitre, car le soja en constitue un des principaux aliments vecteurs [44].

IV.2.2.LA CONSOMMATION

Les apports alimentaires en phytoestrogènes entre l'Asie et l'Occident sont très variables.

En Asie, l'alimentation traditionnelle est basée sur la consommation de soja, sous différentes formes. Bien qu'il soit délicat d'estimer précisément ces apports, notamment par l'occidentalisation de l'alimentation traditionnelle asiatique, il semble que l'apport moyen en isoflavones soit de 45 mg/jour au Japon et 35 mg/jour dans la Chine rurale contre 9 mg/jour dans la Chine urbaine.

En occident, l'alimentation dite « occidentale », inclue beaucoup de produits animaux et peu d'aliments végétaux ou céréaliers. Ainsi, la consommation de soja est réduite, et l'apport en isoflavones étant fonction de celui du soja, il est estimé que l'apport moyen en isoflavones représente moins de 1% des apports asiatiques (soit 0.4 mg/jour).

De plus, l'apport en phytoestrogènes est non seulement variable quantitativement et qualitativement au sein des pays européens, mais la nature des produits dérivés du soja consommés en Europe est très différente de celle consommée en Asie. En effet, l'apport traditionnel asiatique passe par la consommation de préparations fermentées à base de soja (tofu, miso et natto), alors que le consommateur français privilégie les produits laitiers de substitution (jus de soja) et les desserts au soja.

Au final, l'apport en phytoestrogènes en occident est à 80% constitué par les lignanes (apportés par les céréales complètes, les légumes et les fruits), à 20% par les isoflavones et à 0.1% par les coumestranes.

Il convient cependant de différencier certaines populations comme les végétariens. L'étude EPIC a, en effet, mis en avant que les individus végétariens sont les plus grands consommateurs de soja, et donc d'isoflavones [91].

IV.2.3. LE CONSTAT

Les phytoestrogènes sont suspectés de moduler le risque cancéreux principalement en ce qui concerne les cancers hormono-dépendants comme le cancer du sein ou de la prostate.

Diverses études expérimentales, fondées principalement sur la consommation de soja ou de préparations fermentées en découlant, ont suggéré que les phytoestrogènes pouvaient inhiber la cancérogenèse mammaire chimio-induite, réduire la prolifération tumorale des tumeurs chimio-induites, transplantées ou spontanées. Les résultats des études animales sont, cependant, hétérogènes [42].

Des études écologiques ont appuyé le caractère protecteur des phytoestrogènes au niveau de la cancérogenèse hormono-dépendante en se basant sur le constat que les populations asiatiques, qui consomment beaucoup d'aliments dérivant du soja, ont des incidences réduites de cancers du sein et de la prostate vis-à-vis de nos populations. En étudiant plus précisément le cycle menstruel féminin des femmes asiatiques, on observe un cycle moyen allongé notamment en ce qui concerne la période folliculinaire, une phase

lutéale raccourcie [5], et une concentration en estradiol libre réduite [91]. Cela abouti à une diminution du risque cancéreux.

Cependant, les études de cohorte ou cas témoins [5], dont les plus récentes sont fondées sur la quantité de dérivés des phytoestrogènes présents dans les urines [3], ne permettent pas d'observer constamment ces effets protecteurs des phytoestrogènes [5]. En outre, une des études prospectives la plus importante, menée sur près de 35000 femmes à Hiroshima et Nagasaki, sur la consommation d'aliments dérivés du soja et le cancer du sein n'a pas permis d'établir un lien protecteur significatif [3].

Une étude d'intervention a permis de montrer l'intérêt d'un profil alimentaire global dans la prévention du risque du cancer du sein. Elle fut menée sur des femmes présentant des facteurs de risque du cancer du sein (taux d'œstradiol élevé, insulino-résistance, indice de masse corporelle important...). Elle met en avant la diminution de ce risque, grâce à la diminution de l'intensité des facteurs de risque, lors d'un apport important en isoflavones, lignanes et fibres [44].

Les données des études sur le cancer de la prostate ne sont pas homogènes mais il existe quelques preuves suggérant une relation protectrice entre la consommation de produits provenant du soja et le cancer de la prostate. Cette relation serait alors dose-dépendante [22]. L'étude cas-témoins Kolonel, réalisée en 2000, conclue à une réduction du risque de cancer de la prostate de 38% lors d'un apport en soja [90].

Au final, les données actuelles reliant phytoestrogènes aux cancers du sein et de la prostate, par la consommation de produits dérivés du soja, sont trop insuffisantes et hétérogènes pour conduire à un consensus [42]. Ces mêmes conclusions sont applicables en ce qui concerne le cancer de l'endomètre et de l'ovaire [90], du pancréas, du poumon ... [42].

Les études animales concernant le phytate, montrent, principalement, un effet protecteur au niveau de la cancérogenèse mammaire et colique. Le phytate chélate le fer et le cuivre mais n'expose pas, en France, à un risque de carence en ces deux minéraux puisque le phytate, principalement apporté par le pain, est détruit lors de la fermentation de celui-ci. Son effet protecteur au niveau des cancers digestifs serait lié à cette chélation du fer.

L'inhibiteur de la protéase BB semble lui actif au niveau de nombreux sites cancéreux animaux (intestin grêle, bouche, foie...). Il est actuellement considéré comme un des plus

puissants inhibiteurs de la cancérogenèse colique chimio-induite chez le rat. Il serait capable de supprimer la formation de radicaux libres et d'inhiber deux types de protéases actives dans les cellules tumorales en croissance.

Les données actuelles concernant le phytate et l'inhibiteur de la protéase BB sont insuffisantes pour amener à des recommandations nutritionnelles mais ces deux agents semblent très prometteurs contre plusieurs sites cancéreux [44].

IV.2.4.MECANISMES POSSIBLES

On distingue plusieurs hypothèses concernant le mécanisme d'action des phytoestrogènes. Leurs effets au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, des récepteurs cérébraux et du métabolisme osseux, ne seront pas abordés ici, car semble-t-il non liés au risque cancéreux.

IV.2.4.1. ACTION ESTROGENIQUES OU ANTIOESTROGENIQUE

Étant donné les analogies structurales existantes entre l'œstradiol et les phytoestrogènes, les phytoestrogènes sont capables de se lier aux récepteurs des œstrogènes [42] de manière compétitive [3], mais avec une moindre affinité que l'œstradiol. Les coumestranes et les isoflavones constituent les meilleurs ligands des récepteurs aux estrogènes.

Cependant, les effets biologiques résultant de cette liaison ne sont pas similaires à ceux de l'œstradiol [90].

En effet, en fonction du type de récepteur mis en jeu, les effets sont divergents : un effet agoniste est observé lors de la fixation des phytoestrogènes sur les récepteurs bêta, alors qu'un effet antagoniste découle de leur fixation sur les récepteurs alpha. De manière générale, l'affinité des phytoestrogènes est bien plus importante avec les récepteurs de type bêta qu'avec ceux de type alpha [42]. L'activité estrogénique des phytoestrogènes est 10 à 10 000 fois inférieure à celle de l'œstradiol. Au final, les phytoestrogènes, induisent, à dose inférieure à celle de l'œstradiol, un effet estrogéniques ou antioestrogénique. Ils peuvent être considérés comme des SERMs, modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes [90].

Ces effets biologiques des phytoestrogènes au niveau des récepteurs alpha, participent à réduction observée des taux d'estrogènes circulants [3], modulant le risque de cancer du

sein. Cet effet se cumule d'ailleurs avec la capacité de moduler l'expression des enzymes de métabolisation des stéroïdes, ce qui contribue à diminuer la biodisponibilité des estrogènes [2].

En effet, ils sont capables d'inhiber l'aromatase, enzyme convertissant les androgènes en estrogènes. Il apparaît cependant, que les concentrations nécessaires en phytoestrogènes aboutissant à cette inhibition, ne puissent être retrouvées lors d'un apport alimentaire normal.

En outre, ils favorisent l'inactivation des estrogènes en 2-hydroxyestrone. Celle-ci serait douée d'une activité anticancéreuse [90].

Les phytoestrogènes agissent aussi au niveau des stéroïdes sulfatases et des sulfotransférases. Cette dernière permet de fixer une fonction sulfate sur un stéroïde, ce qui contribue à augmenter la solubilité du stéroïde, sa diffusion cellulaire et sa demi-vie. Ces dérivés sulfatés constituent donc une réserve en estrogènes ou en androgènes. Ils sont cependant inactifs car n'interagissent pas ou peu avec les récepteurs hormonaux. Une stéroïde-sulfatase permet de régénérer la forme active et constitue donc une enzyme clef lors de carence en estrogènes. Au sein des tissus mammaires cancéreux, l'activité des sulfotransférases étant réduite, l'activité des estrogènes est elle localement accrue. Certains phytoestrogènes sont des inhibiteurs puissants de la stéroïde-sulfatase et de la sulfotransférase.

De plus, ils modulent la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires en exerçant par exemple un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH ou de FSH [91].

Enfin, les phytoestrogènes semblent favoriser la synthèse hépatique de la protéine SHBG, ce qui réduit le taux d'œstradiol actif circulant [5].

Il convient malgré tout de rester prudent car l'effet des isoflavones semble fonction de la dose et de la durée d'exposition.

A faible dose, les isoflavones semblent exercer un effet estrogénique, et donc probablement procancéreux, principalement en ce qui concerne les tissus en développement. A forte dose, ils se comportent comme des estrogènes en excès : on assiste à une régression de l'expression des récepteurs aux estrogènes et à la prolactine et à une surexpression des récepteurs à la progestérone au sein des tumeurs. Ceci conduit à une régression tumorale [91].

Bien que les isoflavones paraissent exercer un effet protecteur sur la survenue du cancer du sein, deux périodes de la vie ne semblent pas bénéficier d'un tel effet préventif. En effet, une exposition aux isoflavones in utéro ou au cours de la période néonatale, augmenterait la sensibilité de l'enfant aux cancérigènes mammaires [90]. Les études suggèrent aussi qu'une exposition aux phytoestrogènes en statut ménopausal expose à un risque de tumeur mammaire. A ces deux périodes de la vie, toute consommation de phytoestrogènes doit donc se faire avec prudence [91].

IV.2.4.2. ACTION ANDROGENIQUE

Les phytoestrogènes semblent avoir un effet androgénique [22], en agissant au niveau des récepteurs des androgènes [90], ce qui réduit la croissance testostérone-dépendante de la prostate [22].

IV.2.4.3. ACTION AU NIVEAU DES SYSTEMES ENZYMATIQUES DE METABOLISATION

Les phytoestrogènes appartenant à la classe des isoflavones peuvent moduler les enzymes de détoxification des xénobiotiques, notamment au niveau de la flore colique : ils induisent la détoxification des cancérigènes et donc leur élimination et ils inhibent les effets génotoxiques des amines hétérocycliques, participant à l'initiation de la cancérogenèse [42].

IV.2.4.4. ACTION ANTIPROLIFERATIVE

Les phytoestrogènes semblent posséder un caractère anti prolifératif résultant de divers mécanismes, dont l'induction de l'apoptose ou le blocage du cycle cellulaire [42], en phase G2/M [91]. Cet effet s'exerce au niveau des cellules tumorales mais aussi des cellules saines et vasculaires [90]. Cependant, l'apport alimentaire ne semble pas permettre d'atteindre les doses suffisantes induisant le blocage du cycle cellulaire et l'apoptose [91].

Il semble que l'effet antiprolifératif passe par une action des phytoestrogènes sur les CDK, la topoisomérase II, et les facteurs de croissance.

La topoisomérase II est impliqué dans la réplication de l'ADN en permettant de dérouler l'ADN superenroulé. Il semble que la génistéine inhibe cette enzyme en stabilisant le complexe topoisomérase II-ADN. Les doses en phytoestrogènes nécessaires pour observer cette inhibition ne semblent cependant pas atteignables par l'apport alimentaire.

La prolifération cellulaire est sous la dépendance de facteurs de croissance. Ils agissent via des récepteurs dont la partie intracellulaire comprend une activité kinase, qui va, après fixation du ligand, phosphoryler diverses protéines impliquées dans la prolifération cellulaire. Cette phosphorylation nécessite la présence d'ATP. Or, les phytoestrogènes, comme la génistéine, inhibe la liaison entre l'ATP et la kinase, ce qui bloque la phosphorylation et donc la prolifération cellulaire [91].

IV.2.4.5. AUTRES ACTIONS DES PHYTOESTROGENES

Comme tous les polyphénols, un caractère antioxydant est attribué aux phytoestrogènes, ce qui contribue à leur caractère protecteur du risque cancéreux.

Ils semblent aussi posséder un caractère immuno-stimulateur, anti-angiogénique et anti-métastatique [5].

Enfin, ils diminuent l'expression d'IL-6, une cytokine pro-inflammatoire, ce qui module le risque cancéreux [22].

IV.2.5. CONCLUSION

Les phytoestrogènes semblent pouvoir moduler le risque cancéreux de nombreux sites. Cependant, il est délicat de conclure, tant les résultats obtenus sont hétérogènes. De plus, les conclusions apportées par les études menées chez les femmes asiatiques ne sont pas transposables aux femmes ayant une consommation « à l'occidentale », car les apports en phytoestrogènes sont environ 10 fois supérieurs à ceux des femmes occidentales, et car les femmes asiatiques sont exposées aux phytoestrogènes depuis l'enfance ou l'adolescence [91].

Il existe quelques preuves limitées suggérant un lien préventif des phytoestrogènes sur le cancer de la prostate, du sein, et de l'endomètre [22].

Il convient de rester prudent quant aux recommandations nutritionnelles résultant de ces constatations. En effet, les effets antiprolifératif, immuno-stimulateur, anti-angiogénique, anti-métastatique ou antioxydant sont non seulement doses-dépendants mais sont observés à des doses supra-physiologiques lors des études *in vivo*. Ainsi, à doses nutritionnelles, on ne peut prédire les capacités anticancéreuses réelles des phytoestrogènes et donc émettre quelques recommandations nutritionnelles que ce soit [5]. De plus, dans certaines situations

(enfance, post-ménopause, femme aux antécédents personnels/familiaux de cancer du sein)
l'apport en phytoestrogènes est à limiter [44].

IV.3. LES FOLATES

IV.3.1. DEFINITIONS

Les folates, dont le principal représentant est l'acide folique, ou vitamine B9 [39], sont présents, dans le foie, les « graines » (châtaigne, noix, amandes...) et leurs dérivés (les céréales complètes présentes dans les farines, pains, pâtes...), les œufs, et les fromages à pâte persillée [87], comme le montre le tableau 7. Ces végétaux contiennent des polyglutamates qui seront hydrolysés pour être absorbés [39]. La forme active de la molécule de l'acide folique, est le tétrahydrofolate.

Aliments	Teneur en folates (µg pour 100 g)
Levure, foie	2000
Salades vertes	100-200
Chataignes, noix, amandes	100-200
Paté de foie	100-200
Légumes verts, petits pois, maïs, melon	50-100
Œufs, fromages fermentés	50-100
Céréales complètes	25-50
Orange, banane, kiwi, fruits rouges	25-50
Abats	25-50
Pains et féculents	≤20
Viandes, poissons, laitages	≤20

Tableau 7-Teneurs en folates totaux de divers aliments [87].

L'acide folique est un transporteur de radicaux carbonés. Il a un rôle fondamental dans la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine [87] et de la choline [3], des bases puriques et pyrimidiques [42], et dans la méthylation de l'ADN [22]. Ainsi, ayant un rôle majeur dans les cellules à multiplication rapide, les cellules tumorales ont un besoin accru en folates pour assurer leurs synthèses protéiques et la synthèse des acides nucléiques [42].

IV.3.2. LE CONSTAT

Bien que seules trois études de cohortes, deux études cas-témoin et une étude écologique aient analysé les effets de la consommation de folates dans la survenue du cancer du pancréas, il semble de manière probable que les folates puissent réduire le risque de celui-ci [55]. Les études de cohorte mettent en avant une relation dose-dépendante. Ces données montrent aussi un effet non comparable des folates provenant d'une alimentation riche en fruits et en légumes et des folates apportés par supplémentation. En effet, la supplémentation en folates n'a pu être reliée à une réduction du risque cancéreux.

Quelques preuves suggèrent un lien moins consensuel entre la consommation de folates et une protection envers la survenue du cancer colorectal ou de l'œsophage [22]. Certaines données ont mis en avant une réduction du risque de cancer colorectal de 35% chez les sujets grands consommateurs de folates par rapport à ceux ayant un faible apport en folates [5].

Enfin, les folates pourraient contribuer à une protection envers les cancers de la bouche, du pharynx, du larynx, du poumon, du sein, de l'ovaire, de la peau [22] et du col de l'utérus [44].

IV.3.3. MECANISMES POSSIBLES

IV.3.3.1 MECANISMES COMMUNS A TOUS LES CANCERS

La carence en folates a pour conséquence un taux important de lésions chromosomiques [44], car les folates sont indispensables pour la synthèse, la réparation et la méthylation de l'ADN [22].

La cellule carencée en folates reste plus longtemps en phase S du cycle cellulaire, ce qui l'expose davantage au risque de formation d'adduits de l'ADN [44]. Les folates sont indispensables dans la sauvegarde de l'ADN car ils sont nécessaires à la synthèse des acides nucléiques, par leur rôle de transporteur d'unité monocarbonée. La carence en folates conduit ainsi à l'incorporation, au niveau de l'ADN, de l'uracile à la place de la thymine [22] et à l'accumulation d'homocystéine. Des taux élevés d'homocystéine sont corrélés à un risque cancéreux supérieur, notamment au niveau du cancer du colon [3].

De plus, les folates sont indispensables à la réparation des erreurs survenues lors de la réplication. L'excision et la réparation de celles-ci semblent, en effet, plus importantes chez les sujets grands consommateurs de folates, vis-à-vis des sujets en consommant moins.

Les folates jouent aussi un rôle fondamental dans la méthylation de l'ADN. Or, des méthylations anormales semblent corrélées avec des erreurs d'expressions des gènes et donc avec de nombreux cancers. Ce phénomène s'observe surtout pour les cancers situés dans les tissus à division rapide. Cependant, les effets des folates sur la méthylation de l'ADN sont variables en fonction des gènes concernés, des sites cancéreux, du type de cellules et d'organes, du stade de transformation cellulaire et de l'importance de la carence.

Enfin, il existe une interaction entre le statut en folates et l'apport en alcool, ce qui module le risque cancéreux de différents sites. Par exemple, en ce qui concerne le cancer colorectal l'apport excessif en alcool augmente le risque de polypes [44] et crée une carence en folates, qui favorise la cancérogenèse. Au niveau du cancer du sein, un statut important en folates réduit les effets néfastes d'un apport excessif en alcool [22].

IV.3.3.2. LE CANCER COLORECTAL

Un polymorphisme génétique de la méthylène-tétrahydrofolate réductase réduisant le risque du cancer du colon a été mis en avant. Cette enzyme se présente sous deux allèles C et T. Les génotypes TT [22], présentent une activité enzymatique correspondant à 30% de l'activité enzymatique des génotypes CC [36]. Ainsi, les sujets aux génotypes TT ont des taux plasmatiques plus faibles en acide folique et des taux d'homocystéine supérieurs. Or, des taux élevés d'homocystéine ont été reliés à un risque de cancer du colon supérieur [22]. Cependant, l'alcool module aussi le risque cancéreux lié au polymorphisme. En effet, des études comparatives entre des populations aux génotypes CC, TT ou CT ont montré que pour une consommation d'alcool faible ou modérée, les sujets TT, ont un risque cancéreux réduit vis-à-vis des sujets CC ou CT, si le statut en folates de l'individu est satisfaisant. Mais, cette hypothèse liée au caractère du génotype TT envers le cancer colorectal chez les consommateurs d'alcool est à confirmer [36].

L'effet protecteur des folates dans la survenue du cancer colorectal semble également lié à l'apport simultané en fibres lors de la consommation de végétaux riches en folates. Il est ainsi délicat de différencier l'effet des folates et des fibres dans la cancérogenèse colorectale, et il n'est pas exclu que les effets accordés aux folates soient en fait du aux fibres.

Enfin, l'effet des folates dans la survenue du cancer colorectal semble dose-dépendant.

Le niveau de preuve reliant ce cancer et la consommation de folates reste faible et les données actuelles sont insuffisantes pour comprendre réellement les mécanismes en jeu [22].

IV.3.3.3. LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

Certaines études ont mis en avant que les cellules carencées en folates seraient plus sujettes à l'incorporation du virus du papillome humain. Or, celui-ci est un des principaux facteurs de risque du cancer du col de l'utérus [44].

IV.3.3.4. LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE

Au delà des mécanismes généraux précédents, les folates semblent, de plus, réduire la prolifération du papillomavirus humain au sein des cellules, ce qui participe à la réduction du risque de cancer de l'œsophage [22].

IV.4. LES PRE- ET PRO- BIOTIQUES

IV.4.1.DEFINITIONS

Les probiotiques sont définis par l'OMS et la FAO comme « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte ».

Les prébiotiques sont des « ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent de manière sélective au niveau du côlon la multiplication ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte » [92]. Ainsi, un prébiotique n'est pas un micro-organisme mais bien une molécule, métabolisable par la flore intestinale ou par un probiotique [93]. Ces substances vont permettre la croissance de certaines bactéries endogènes. Il s'agit principalement de polysaccharides, sans amidon, et d'oligosaccharides peu digérés par les enzymes humaines [94].

L'association de pré- et de pro- biotiques constitue des symbiotiques [93]. Le prébiotique est alors le substrat préférentiel du probiotique [95].

Les pré- et pro- biotiques sont ainsi fréquemment ajoutés dans les produits laitiers, apparentés alors à des « alicaments ». Les prébiotiques les plus souvent ajoutés dans les aliments sont l'inuline, l'oligofructose, le lactulose, les galacto-oligosaccharides et les oligosaccharides du lait maternel [94]. Il existe cependant des aliments où les probiotiques sont présents naturellement comme les céréales, les bananes, les oignons, la chicorée (...) [5], et on retrouve des prébiotiques au sein d'autres aliments comme l'oligofructose de l'ail, de la banane, du blé ou du miel [94].

IV.4.2.DEVENIR CHEZ L'HOTE

Le devenir du probiotique est variable en fonction de la souche utilisée. En effet, pour exercer leurs actions bénéfiques, ils doivent franchir plusieurs étapes.

Tout d'abord, l'acidité gastrique est un des systèmes de défense de l'organisme contre la colonisation bactérienne, pathogène ou non. Ainsi, une des qualités indispensables des probiotiques est d'être résistant à l'acidité gastrique.

Ensuite, les sels biliaires, le mucus riche en substances antimicrobiennes et les défensines, peptides sécrétés par les cellules de Paneth des cryptes intestinales aux propriétés antimicrobiennes, constituent trois autres systèmes de défenses contre les micro-organismes, limitant ainsi l'action de certains probiotiques.

De plus, il existe dans l'intestin grêle des systèmes « mécaniques », tels que les contractions post-prandiales qui combattent l'implantation des micro-organismes exogènes.

Enfin, la flore colique, majoritairement anaérobie, exerce un effet « barrière », mal connu, envers certains germes principalement pathogènes.

Au final, seuls les probiotiques survivants le long du tube digestif seront potentiellement bénéfiques [96]. Ainsi, les souches présentes dans les yaourts meurent dans les parties hautes du tube digestif et seule 1% de ces souches parviennent vivantes au niveau iléal. Les lactobacilles et les bifidobactéries sont les probiotiques les plus communément ajoutés, principalement au sein des produits laitiers [5], car elles sont capables de survivre le long du transit [96]. Les *Lactobacillus* font parties de bactéries qui produisent de l'acide lactique, tout comme *Streptococcus thermophilus* [94].

L'effet des probiotiques est non seulement fonction de la souche, mais aussi de l'hôte, de l'aliment vecteur et de la dose.

Des variations interindividuelles, liées aux caractéristiques métaboliques de chacun, (acidité gastrique, sels biliaires, flore endogène...) sont un des éléments redondants dans de nombreuses études.

La forme galénique est également un facteur limitant car dans le cas, par exemple, de gélules gastrorésistantes, le nombre d'unités formant colonies de la souche ingérée, ou ufc, détectées au niveau colique sera plus élevée, qu'en cas de gélules sensibles à l'acide.

Il est admis, mais de manière non consensuelle, que la concentration minimale nécessaire en probiotiques pour observer leurs bénéfices est respectivement de 10^6 ufc/ml et 10^8 ufc/g dans l'intestin grêle et dans le colon. Certaines études mettent en avant qu'un apport régulier adéquat permet d'observer une prédominance fécale de certaines souches exogènes au sein de leur famille bactérienne constitutive de la flore endogène : c'est l'exemple de *L. Rhamnosus* DR20 apporté à raison de $10^{9,2}$ ufc/jour qui conduit à une dominance de cette souche au sein des lactobacilles fécaux, avec une concentration moyenne de $10^{5,5}$ ufc/g. Il

convient de remarquer que, sauf exception, les bactéries ingérées sont éliminées en quelques jours après leur consommation et ne permettent pas une colonisation durable de l'intestin. Par exemple, après arrêt de la consommation, les bifidobactéries disparaissent du transit après 8 jours [96].

IV.4.3.LE CONSTAT

Diverses études expérimentales animales et épidémiologiques mettent en avant différents effets des pré- et pro- biotiques, principalement en ce qui concerne le cancer colorectal, mais aussi de façon moindre, le cancer de la vessie.

Certaines données animales suggèrent les effets anticancéreux des pré- et probiotiques au niveau de la cancérogenèse colorectale et intestinale mais aussi vésicale, mammaire et hépatique [22].

Certaines études suggèrent l'effet protecteur des bifidobactéries seules ou associées à un prébiotique, dans l'apparition des cryptes aberrantes chez le rat, qui constitue l'étape d'initiation de la cancérogenèse colorectale. Des études vont jusqu'à montrer leur effet favorable sur la survenue de la tumeur elle-même, mais en se limitant à certaines souches ou à des étapes précises de la cancérogenèse. Les résultats suggèrent que le temps d'administration du probiotique modifie l'effet observé : si le probiotique est administré avant l'exposition au cancérigène, un effet protecteur est observé, contrairement à une administration du probiotique consécutive à l'agent cancérigène. Les résultats ne semblent pas consensuels en ce qui concerne l'intérêt de l'association pré- et pro- biotiques, mais dans la majorité des cas, l'effet protecteur est obtenu avec un prébiotique ou un symbiotique.

Il convient cependant d'être prudent qu'en à l'extrapolation de ces conclusions expérimentales à l'humain. Certains auteurs ont tentés de se rapprocher du modèle cancéreux humain en utilisant des cancérogènes humains tels que les amines aromatiques hétérocycliques. Il apparaît que *Bifidobacterium animalis* permet de réduire la formation de cryptes aberrantes dues à ces agents cancérogènes.

Les différentes études épidémiologiques présentent des conclusions variables, mais plusieurs ont mis en avant une relation entre la consommation de laits fermentés, notamment de yaourts, et la survenue de tumeurs colorectales et de cancers/adénomes colorectaux. Une étude cas-témoins française a mis en avant que les consommateurs réguliers de yaourts ont un

risque de gros adénomes divisé par deux. Une étude prospective japonaise renforce ces résultats en montrant que les hommes consommant des yaourts ont un risque de décéder d'un cancer colorectal divisé par deux [95]. Certaines activités enzymatiques liées au risque cancéreux seraient réduites, chez les enfants, lors de la consommation pendant un mois de laits fermentés par *S. thermophilus*, *L. casei* et *L. bulgaricus* [97]. Ces résultats sont confirmés par plusieurs études récentes menées sur des volontaires sains, dont la principale limite est le nombre restreint de sujets. Mais certaines revues ou études, notamment une étude de cohorte menée sur des hommes suédois, contredisent ces données en mettant en avant une absence de lien significatif entre la consommation de yaourt et le risque de cancer colorectal [95].

Dans tous les cas, il est délicat d'attribuer précisément aux pré- ou/et pro- biotiques les effets observés lors de la consommation de laits fermentés. En effet, les différents composants du yaourt, et notamment le calcium, doivent certainement participer à cette modulation du risque cancéreux. Or, le calcium est suspecté de réduire le risque cancéreux colorectal [95].

Les études d'intervention ont ainsi toute leur place mais leurs résultats sont contrastés. Une étude de supplémentation en prébiotiques chez des volontaires sains ne conduit pas à une modification des indicateurs du risque de cancer colorectal, malgré une modification de la flore bactérienne avec augmentation des lactobacilles [5]. Une étude a testé l'effet de l'administration du son de blé à raison de 7,5 g/jour et de 3g/jour d'une préparation déshydratée de *L. casei* à 10^{10} /g chez des sujets ayant des antécédents d'au moins deux adénomes colorectaux. Alors que les sujets supplémentés en fibres présentaient des taux plus élevés de récurrences d'adénomes, le groupe recevant le probiotique avait un risque de récurrence diminué.

L'étude européenne SYNCAN, évaluant, l'effet des symbiotiques sur l'expression de certains marqueurs tumoraux au sein d'une population à risque [95], a mis en avant une réduction de leur expression [94].

En conclusion, bien que la majorité des études animales concluent à un effet protecteur des probiotiques dans la survenue du cancer colorectal, les données épidémiologiques sont plus contrastées. Ainsi, les données disponibles reliant le cancer colorectal aux probiotiques sont trop faibles pour permettre une évaluation précise de cette relation. La seule conclusion actuelle est l'absence d'effet néfaste lié à la consommation de yaourt.

Certaines données suggèrent un lien entre le cancer de la vessie et la consommation de probiotiques : des études d'intervention ont mis en avant que la consommation de *L. casei*, à raison de trois fois par jour pendant un an, permettait de réduire le délai de récurrence du cancer de la vessie [5].

IV.4.4. MECANISMES ANTICANCEREUX POSSIBLES

IV.4.4.1. MECANISMES GENERAUX

De nombreux mécanismes sont évoqués mais ne constituent à l'heure actuelle, que des hypothèses à confirmer.

Tout d'abord, les cellules immunitaires locales (macrophages, cellules dendritiques, polynucléaires neutrophiles...) reconnaissent les motifs bactériens (peptidoglycanes, flagelline...) via des récepteurs spécifiques. Il y a ainsi libération de cytokines et activation du système immunitaire intestinal. L'immunité adaptative, plus ciblée mais plus lente à se mettre en place, passe par l'activation des lymphocytes et la production d'anticorps après reconnaissance d'un antigène [98]. Pré et probiotiques renforcent l'immunité de l'hôte [94].

D'autre part, il semble que les probiotiques puissent inhiber certains composés mutagènes, notamment en les adsorbant sur leurs parois. Les lactobacilles semblent aussi dégrader les nitrosamines [44].

De plus, les probiotiques modifient la flore intestinale, ce qui engendre plusieurs effets.

Tout d'abord, on observe une modification des activités métaboliques de la flore. Il est admis que les probiotiques modulent ces activités par différents mécanismes. On assiste à la fois à une compétition et à un déplacement de certains composants de la flore, à la production de divers acides (dont l'acide lactique), et à la synthèse de plusieurs agents antimicrobiens.

La synthèse d'acide lactique et d'autres acides organiques engendre une diminution du pH intestinal, ce qui modifie l'activité enzymatique de la flore [95]. En effet, l'abaissement du pH colique contribue à réduire certaines activités enzymatiques, notamment en ce qui concerne les enzymes métabolisant les acides biliaires en métabolites secondaires promoteurs de la cancérogenèse colique [6]. La modification de la flore influe sur la détoxification des xénobiotiques, notamment en ce qui concerne les agents génotoxiques. La formation de

butyrate est aussi favorisée [5]. Les prébiotiques modifient également le métabolisme des graisses et induisent la production d'acides gras à courte chaîne, qui contribuent à abaisser le pH colique [94].

La production d'agents antimicrobiens contribue à contrôler la croissance de certains éléments de la flore [95] et permet certainement de réduire la colonisation par des bactéries pathogènes [5].

En outre, les probiotiques semblent diminuer les taux de radicaux superoxydes [94].

En ce qui concerne les fructanes de type inuline, il convient de préciser qu'il s'agit en réalité d'une fibre soluble et qui semble donc posséder à la fois les mécanismes des fibres solubles et de prébiotiques. Les études animales ont mis en avant que l'inuline était un des agents les plus actifs contre la cancérogenèse chez les rongeurs. Cependant, bien que prometteur, aucune étude épidémiologique ou d'intervention n'ont encore été menées pour évaluer l'effet de l'inuline sur le risque cancéreux. Pré- et probiotiques agissent en synergie [44].

IV.4.4.2. MECANISMES DU CANCER COLORECTAL

Ils sont considérablement mal évalués. Plusieurs hypothèses sont suggérées : stimulation de l'immunité anticancéreuse, séquestration et diminution de la synthèse des composés mutagènes, élimination de bactéries pathogènes, interaction avec les colonocytes et réduction du pH luminal. En ce qui concerne la diminution de la transformation de substances procancérigènes en composés cancérigènes, comme certains composants des sels biliaires, les probiotiques peuvent moduler l'action des enzymes responsables de ces activations : nitroréductase, azétoréductase, β -glucuronidase et β -glucosidase [98].

IV.4.5.LE CALCIUM

Bien qu'aucune partie ne lui soit dédiée dans le PNNS1, le calcium semble lui aussi pouvoir moduler le risque cancéreux. Il peut être ainsi constitué un biais au diverses études concernant les pré- et pro- biotiques lorsque ces études sont basées sur la consommation de yaourts.

Les différentes données épidémiologiques sont hétérogènes mais il semblerait que le calcium ou les produits riches en calcium puissent réduire le risque de cancer colorectal [95], principalement au niveau distal. Cependant, cet effet, s'il existe, serait plus important chez les hommes que chez les femmes. Une récente méta-analyse des données expérimentales confirme cet effet protecteur au nouveau de la cancérogenèse colorectale chez le rat, mais l'effet serait variable selon les sels de calcium administrés. En effet, le lactate de calcium semble plus protecteur que les autres sels de calcium. Les résultats des études d'intervention sont variables et ne permettent pas de conclure quant à l'effet d'une supplémentation en calcium sur le risque cancéreux. Ainsi, la réduction du risque de cancer colorectal par la consommation de lait est qualifiée de probable, alors que les fromages pourraient accroître ce risque [22].

Différentes hypothèses pourrait participer à cet effet protecteur du calcium. La principale hypothèse serait que le calcium, en diminuant la solubilité des acides biliaires promoteurs, réduirait la cancérogenèse colique. Il pourrait également modifier la transduction des signaux intracellulaires, en exerçant un effet majoritairement antiprolifératif [44]. Au contraire, les fromages pourraient favoriser la cancérogenèse colorectale à cause de leur richesse en graisses saturées.

En outre, certaines études suggèrent que le lait pourrait réduire le risque de cancer de la vessie [22].

Enfin, en ce qui concerne le cancer de la prostate, une consommation importante de calcium ou de produits laitiers serait elle associée à un risque cancéreux accru [55]. La relation entre l'apport en calcium, supérieur ou égal à 1.5 g/jour, et l'augmentation du risque de cancer de la prostate est qualifiée de probable alors que le risque lié à la consommation de produits laitiers et de lait n'est que suggéré. Il semblerait que le calcium augmente les taux circulants en IGF-1 et diminue la synthèse de la vitamine D₃, ce qui participerait à cette cancérogenèse [22].

Les résultats actuels sont trop épars et ambivalents pour permettre de conclure sur l'effet du calcium dans la cancérogenèse.

CONCLUSION

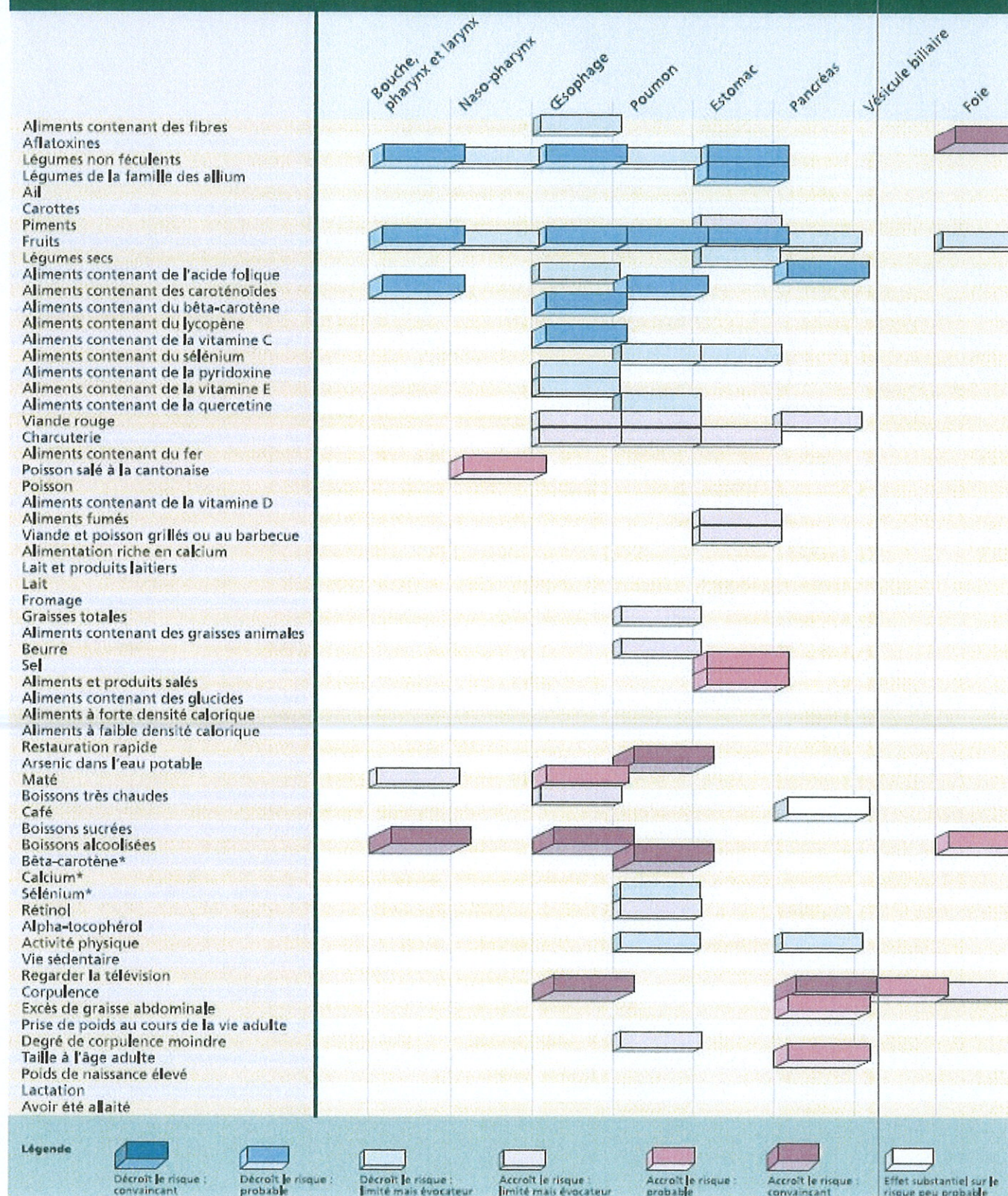
Le cancer est un fléau mais n'est pas une fatalité. Les résultats des essais *in vivo*, des études animales et des études épidémiologiques mettent en avant l'impact de notre alimentation sur le risque cancéreux, comme le montre le tableau 8 qui résume les connaissances actuelles entre nutrition et cancer. Les quatre facteurs nutritionnels, grâce auxquels il est possible de moduler son risque cancéreux, sont les éléments clefs de la prévention.

Dans notre pays où l'alimentation est un art de vivre, mettre en place des recommandations pourrait être ressenti comme un frein au plaisir de la table. Pourtant, en respectant ces recommandations nutritionnelles il serait possible de prévenir près de 30% des cancers, et même de réduire l'incidence des cancers colorectaux de 70%. Le recours à l'usage de compléments alimentaires est en ce sens injustifié et hasardeux voire pourrait même se révéler nocif.

Les connaissances de certains composants alimentaires tels que les antioxydants, phytoestrogènes, folates, pré et pro- biotiques doivent encore être approfondies pour mieux appréhender les phénomènes en jeu et renforcer la prévention du risque cancéreux. De même, de nombreuses questions, concernant notamment les synergies d'actions entre les aliments, restent en suspens.

Il est donc indispensable de poursuivre les recherches sur le lien entre le cancer et la nutrition. Il est aussi fondamental de renforcer les efforts nationaux en matière d'éducation nutritionnelle, non seulement pour une meilleure prévention du risque cancéreux mais aussi dans le cadre de la prévention de nombreuses autres pathologies contemporaines, directement liées à au développement d'une « malnutrition ».

Le tableau des conclusions du panel d'experts



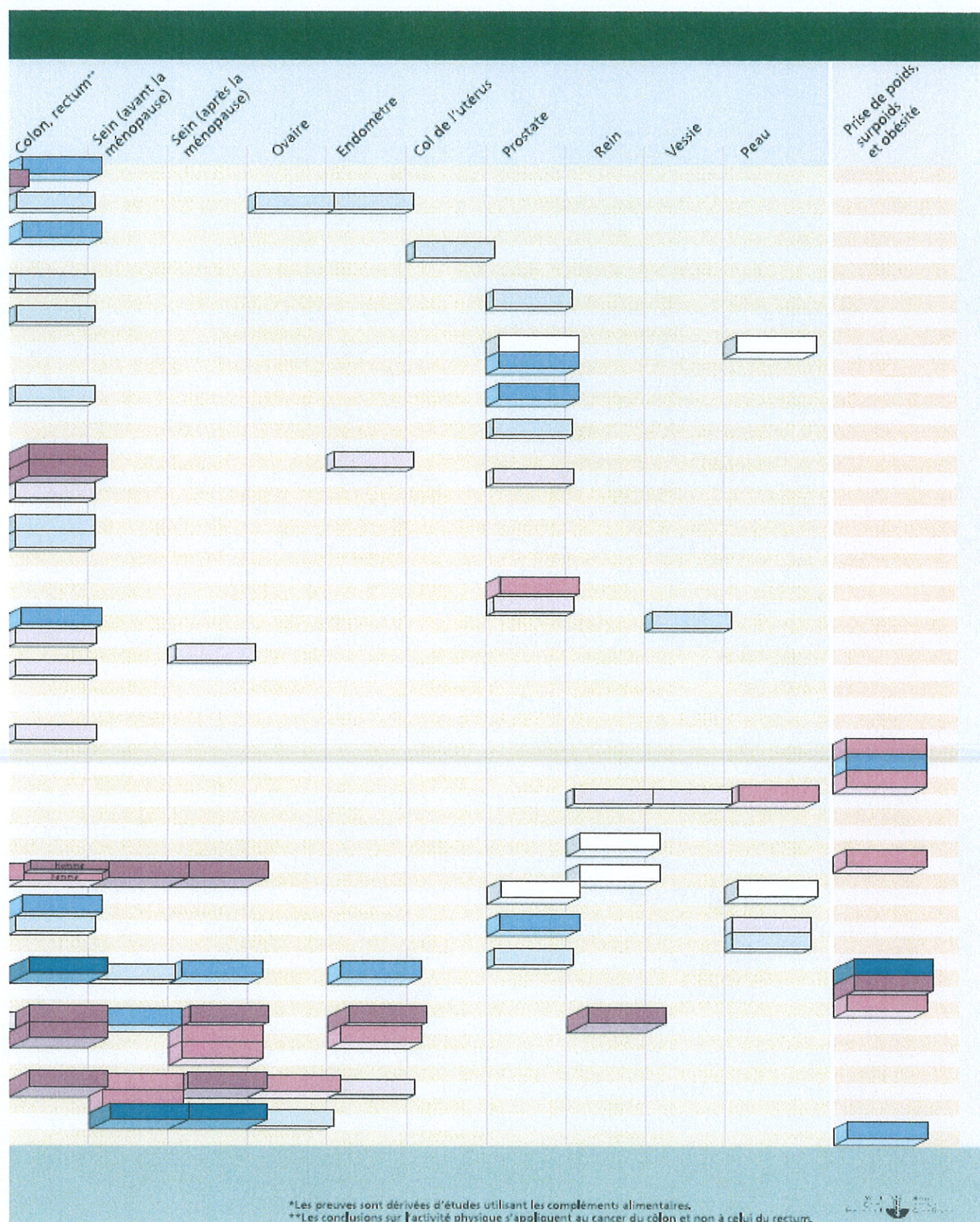


Tableau 8-Résumé des connaissances actuelles [99].

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ GOLDWASSER F. Cancérologie Oncohématologie. Paris : Med-Line 2003, 440 p.
(Modules transdisciplinaires ; 10)
- ² TUBIANA-MATHIEU N. Cancer : prévention et dépistage. Paris : Masson, 2002, 215 p. (Consulter, prescrire)
- ³ STEWART B.W., KLEIHUES P. Le Cancer dans le Monde. Lyon : International Agency for Research on Cancer Press, 2005, 364 p.
- ⁴ CABARROT E., LAGRANGE J.L., ZUCKER J.M. Cancérologie générale. 2^e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, Masson, 2007 (Abrégés. Modules transversaux ; 10)
- ⁵ QUINTIN L., CASTETBON K., MENNEN L. *et al.* Alimentation, nutrition, cancer : Vérités, hypothèses et idées fausses-Plan national Nutrition santé. Paris : Direction Générale de la Santé, 2003, 57 p.
- ⁶ ASTORG P., BOUTRON-RUAULT M.C., ANDRIEUX C. *et al.* Fibres alimentaires et cancer colorectal : Etudes expérimentales, épidémiologie, mécanismes. Gastroentérologie clinique et biologique, 2002, 26, 10, p 893-912
- ⁷ International Agency for Research on Cancer. World cancer day, 2008. In : European institute of oncology. *ecancermedicalscience*. [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.ecancermedicalscience.com/news-insider-news.asp?itemId=92> (Page consultée le 18 Mai 2009)
- ⁸ FERLAY J., AUTIER P., BONIOL M. *et al.* Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of oncology*, 2007, 18, 3, p.581-592
- ⁹ BELOT A., GROSCLAUDE P., BOSSARD N. *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 2008, 56, 3, p. 159-175
- ¹⁰ REMONTET L., BUERNI A., VELTEN M. *et al.* Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire, 2002, 217p.

- ¹¹ HILL C., DOYO F. La fréquence des cancers en France : quoi de neuf depuis l'année dernière. *Bulletin du Cancer*, 2004, 91, 1, p.9-14
- ¹² EZRA D., DE PERETTI C., SALINES E. *et al.* Données sur la situation sanitaire et sociale en France en 2005. Annexe 1 au Projet de loi de financement de la Sécurité sociale pour 2006. Paris : La Documentation française, 2006, 317 p. (Etudes et statistiques)
- ¹³ FERLAY J., BRAY F., PISANI P. *et al.* Globocan 2002 : Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC Cancer Base No. 5. Version 2.0. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press 2004.
- ¹⁴ Institut National du Cancer. La situation du cancer en France en 2007. Boulogne-Billancourt : Institut National du Cancer, 2007, 154 p.
- ¹⁵ HILL C., DOYON F. The frequency of cancer in France in year 2000, and trends since 1950. *Bulletin du Cancer*, 2005, 92, 1, p.7-11
- ¹⁶ PICKAERT A.P., MARTEL P. Alimentation, Nutrition et Prévention des Cancers, une Perspective Mondiale : Application au Contexte Français. Londres, World Cancer Research Fund, 2002, 35 p.
- ¹⁷ LEVY V., LEVY-SOUSSAN M. Cancérologie. Paris : Edition ESTEM, Edition Med-Line, 1996, 278 p. (Collection Med-Line)
- ¹⁸ Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de décès, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Institut National du Cancer. Atlas de la mortalité par cancer en France métropolitaine (Evolution 1970-2004). Paris : Institut national du cancer, 2008, 182 p. (Rapports & synthèses)
- ¹⁹ Union internationale contre le cancer. Prévention des cancers : stratégies d'actions à l'usage des ONG européennes. Genève : Union internationale Contre le Cancer, 2005, 225 p.
- ²⁰ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Etude SU.VI.MAX 2 : Bien manger pour mieux vieillir ? [en ligne]. Site disponible sur :

consultée le 18 Mai 2009)

- ²¹ Académie Nationale de Médecine, Académie des Sciences, Centre International de Recherche sur le Cancer *et al.* Les causes du cancer en France. Rapport. Version abrégée en français. Copenhague : World Health Organisation, 2007, 48p.
- ²² World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington : American Institute for Cancer Research, 2007, 517 p.
- ²³ RIBOLI E., DECLOITRE F., COLLET-RIBBING C. *et al.* Alimentation et cancer : évaluation des données scientifiques. Paris : Lavoisier, Tec&Doc, 1996, 534 p.
- ²⁴ MONANY Lakshmi. Cancer et alimentation. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 1994, 198 p.
- ²⁵ REXRODE K.M., PRADHAN A., MANSON J.E. *et al.* Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Annals of epidemiology*, 2003, 13, 10, p.674-682
- ²⁶ LOFFREDA S., YANG S.Q., LIN H.Z. *et al.* Leptin regulates proinflammatory immune responses. *The FASEB journal*, 1998, 12, 1, p.57-65
- ²⁷ MATSUURA N., MIYAMAE Y., YAMANE K. Aged garlic extract inhibits angiogenesis and proliferation of colorectal carcinoma cells. *The journal of nutrition*, 2006, 136, 3S, 842S-846S
- ²⁸ THOMPSON H.J., ZHU Z., JIANG W. Weight control and breast cancer prevention : are the effect of reduced energy intake equivalent to those of increased energy expenditure? *The journal of nutrition*, 2004, 134, 12S, p. 3407S-3411S
- ²⁹ RAO C.V, HIROSE Y., INDRANIE C. *et al.* Modulation of experimental colon tumorigenesis by types and amounts of dietary fatty acids. *Cancer research*, 2001, 61, 5, p. 1927-1933

- ³⁰ NKONDJOCK A., SHATENSTEIN B., MAISONNEUVE P. *et al.* Specific fatty acids and human colorectal cancer : an overview. *Cancer detection and prevention*, 2003, 27, 1, p. 55-66
- ³¹ ROYNETTE C.E., CALDER P.C., DUPERTUIS Y.M., *et al.* n-3 polyunsaturated fatty acids and colon. *Clinical nutrition*, 2004, 23, 2, p.139-51
- ³² SUN S.Y., HAIL N., LOTAN R. Apoptosis as a novel target for cancer chemoprevention. *Journal of the National Cancer Institute*, 2004, 96, 9, p. 662-672
- ³³ TAKAHASHI H., KOSAKA N., NAKAGAWA S. Alpha-Tocopherol protects PC12 cells from hyperoxia-induced apoptosis. *Journal of neuroscience research*, 1998, 52, 2, p.184-191
- ³⁴ GUNAWARDENA K., MURRAY D.K., MEIKLE A.W. Vitamin E and other antioxidants inhibit human prostate cancer cells through apoptosis. *The Prostate*, 2000, 44, 4, p. 287-295
- ³⁵ CALLE E.E., KAAKS R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature reviews. Cancer*, 2004, 4, 8, p. 579-591
- ³⁶ Alcool et risque de cancer : Etat des lieux des données scientifiques et recommandations de santé publique. Boulogne-Billancourt : Institut National du Cancer, 2007, 58 p. (Rapports et Synthèses)
- ³⁷ BERTRAIS S., CASTETBON K., DEHEEGER M. *et al.* Situation et évolution des apports alimentaires de la population en France, 1997-2003. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2005, 96 p. (Surveillance)
- ³⁸ Haut Comité de la Santé Publique. Pour une politique nutritionnelle de la santé publique en France, enjeux et propositions. Rennes : Editions de l'Ecole Nationale de la Santé Publique, 2000, 275 p. (Collection Avis et rapports du Haut comité de la santé publique)
- ³⁹ MEDART J. Manuel pratique de nutrition : l'alimentation préventive et curative. Bruxelles : Editions De Boeck, 2005, 278 p.

- ⁴⁰ EPIC projet. In : International Agency for Research on Cancer. [en ligne]. Site disponible sur : <http://epic.iarc.fr/index.php> (Page consultée le 18 Mai 2009)
- ⁴¹ L'effet de l'activité physique sur le risque de cancer du sein précisé. In : Institut de cancérologie Gustave Roussy. [en ligne]. Site disponible sur : http://www.igr.fr/index.php?p_id=991 (Page consultée le 18 Mai 2009)
- ⁴² GERBER M., BOUTRON-RUAULT M.-C., HERCBERG S. *et al.* Actualités en cancérologie : fruits, légumes et cancers. Une synthèse du réseau Nacre. Bulletin du Cancer, 2002, 89, 3, p. 293-312
- ⁴³ LE MOEL G. Le statut vitaminique : physiopathologie, exploration biologique, et intérêt clinique. Cachan : Editions médicales internationales, 1998, 550 p.
- ⁴⁴ ROBERFROID M.B., COXAM V., DELZENNE N. *et al.* Aliments fonctionnels. 2^{ème} édition. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 2008, 1042 p. (Sciences & techniques agroalimentaires)
- ⁴⁵ CAMPILLO B., JACOTOT B. Nutrition humaine. Paris : Masson, 2003, 311 p. (Abrégés. Connaissances et pratique)
- ⁴⁶ BASDEVANT A., RICQUIER D. Pour une approche scientifique de l'obésité. Paris : Elsevier, 2003, 185 p. (Annales de l'Institut Pasteur. Actualités)
- ⁴⁷ LECERF J-M. Poids et obésité. Paris : Editions John Libbey Eurotext, 2001, 218 p. (Collection pathologie science formation)
- ⁴⁸ SALESSE Nicolas. Obésité : le point sur un phénomène de santé publique. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2007, 220 p.
- ⁴⁹ CHARLES M.A. Aspects épidémiologiques de l'obésité. La revue de praticien, 2005, 55, 13, p. 1412-1416
- ⁵⁰ Institut Servier, Colloque. L'obésité : une question d'actualité, un problème d'avenir. Paris : Elsevier, 2006, 272 p. (Les colloques de l'Institut Servier)
- ⁵¹ FRICKER J. Obésité. Paris : Masson, 1995, 308 p. (Abrégés)

- ⁵² INSERM, TNS HEALTHCARE SOFRES, ROCHE. ObEpi 2003 : enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 3^{ème} édition. Neuilly-sur-Seine : Produits roche, 2003, 25 p.
- ⁵³ HEALTHCARE SOFRES, ROCHE. ObEpi 2006 : enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 4^{ème} édition. Neuilly-sur-Seine : Produits roche, 2006, 52 p.
- ⁵⁴ CHAN J.M, STAMPFER M.J, GIOVANNUCCI E. *et al.* Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science*, 1998, 279, 5350, p. 536-566
- ⁵⁵ Direction générale de la santé, Institut National du Cancer, Ministère de la santé et des sports. Nutrition & prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations - Programme National Nutrition Santé. Paris : Direction générale de la santé, 2009, 53 p.
- ⁵⁶ MA J., POLLAK M.N., GIOVANNUCCI E. *et al.* Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *Journal of the National Cancer Institute*, 1999, 91, 7, p.620-625
- ⁵⁷ GANN P.H., HENNEKENS C.H., MA J. *et al.* Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 1996, 88, 16, p.1118-1126
- ⁵⁸ LAURE P. Activités physiques et santé. Paris : Ellipses, 2007, 319 p. (L'Essentiel en sciences du sport)
- ⁵⁹ Ministère des solidarités, de la santé et de la famille. Société française de nutrition. Activité physique et santé: arguments scientifiques, pistes pratiques. Paris : Parimage, 2005, 55 p.
- ⁶⁰ TEHARD B. FRIEDENREICH C.M. OPPERT J.M. *et al.* Effect of Physical Activity on Women at Increased Risk of Breast Cancer: Results from the E3N Cohort Study. *Cancer epidemiology biomarkers & prevention*, 2006, 15, 1, p. 57-64

- ⁶¹ MONOD H., FLANDROIS R., LACOUR J.M. *et al.* Physiologie du sport : bases physiologiques des activités physiques et sportives. 4^{ème} Edition. Paris : Masson, 2000, 267 p. (Médecine du sport)
- ⁶² Alcool et santé en France, état des lieux. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2006, 34-35, p.251-265
- ⁶³ COTTET V., BONITHON-KOPP C., FAIVRE J. Prévention primaire des cancers du tube digestif. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Chirurgie, 2004, 9-000-E-18, 14 p.
- ⁶⁴ Institut national de la santé et de la recherche médicale. Alcool : effets sur la santé. Synthèse. Paris : Editions Inserm, 2001, 49 p. (Expertise collective)
- ⁶⁵ SANCHO-GARNIER H. Part des comportements humains et de l'environnement dans la prévention des cancers. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, Série III, Sciences de la Vie, 2000, 323, 7, p. 597-601
- ⁶⁶ BOFFETTA P., HASHIBE M. Alcohol and cancer. The Lancet Oncology, 2006, 7, 2, p. 149-156
- ⁶⁷ VIALA A. Eléments de toxicologie. Paris : Tec&Doc Lavoisier, 1998, 521 p.
- ⁶⁸ REICHL F.X., PERRAUD R., KRAHE E. Guide pratique de toxicologie. Traduction de la deuxième édition allemande. Bruxelles : De Boeck, 2004, 348 p.
- ⁶⁹ MATSUO K., HAMAJIMA N., SHINODA M. *et al.* Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. Carcinogenesis, 2001, 22, 6, p. 913-916
- ⁷⁰ LEURATTI C., WATSON M.A., DEAG E.J *et al.* Detection of malondialdehyde DNA adducts in human colorectal mucosa: relationship with diet and the presence of adenomas. Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention, 2002, 11, 3, p.267-273
- ⁷¹ DESJEUX J.F., HECBERG S. La nutrition humaine : la recherche au service de la santé. Paris : INSERM : Nathan, 1996, 207 p. (Dossiers documentaires)

- ⁷² KEY T.J., APPELEBY P.N., SPENCER E. A. *et al.* Cancer incidence in vegetarians: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Oxford). *The American journal of clinical nutrition*, 2009, 89, 5, p 1622S-1626S
- ⁷³ CLAVEL-CHAPELON F., BOUTRON-RUAULT M.C. Viande, poisson et cancer colorectal. *Médecine sciences*, 2005, 21, 10, p 866-867
- ⁷⁴ BIRLOUEZ-ARAGON A. La réaction de Maillard dans les aliments : quels enjeux pour la santé humaine ? *Cahier de Nutrition et de Diététique*, 2008, 43, 6, p 289-295
- ⁷⁵ VILLA A.F., CONSO F. Amines aromatiques. *Encyclopédie Médico-chirurgicale, Toxicologie Pathologie*, 2004, 16-046-S-30, 6p.
- ⁷⁶ NORAT T., BINGHAM S., FERRARI P. *et al.* Meat, Fish, and Colorectal Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Journal of the national cancer institute*, 2005, 97, 12, p. 906-916
- ⁷⁷ RAZANAMAHEFA L., NOY F., THOMANN c. Acides gras alimentaires et cancers : état des connaissances et perspectives. Paris : Agence Française de sécurité sanitaire des aliments, 2003, 160 p.
- ⁷⁸ CHARDIGNY J.-M., MALPUECH-BRUGERE C. Acides gras *trans* et conjugués : origine et effets nutritionnels. *Nutrition clinique et métabolisme*, 2007, 21, 1, p. 46-51
- ⁷⁹ LEGER C.-L., RAZANAMAHEFA L. Risques et bénéfices pour la santé des acides gras trans apportés par les aliments - recommandations. Maisons-Alfort : Agence Française de la sécurité sanitaire des aliments, 2005, 217 p.
- ⁸⁰ CHAJES V., THIEBAUT A.C., ROTIVAL M. *et al.* Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study. *American journal of epidemiology*, 2008, 167, 11, p. 1312-1320
- ⁸¹ SUZUKI R., RYLANDER-RUDGVIST T., YE W. *et al.* Dietary fiber intake and risk of postmenopausal breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status-a prospective cohort study among Swedish women. *International journal of cancer*, 2008, 122, 2, p. 430-412

- ⁸² NKONDJOCK A. Coffee consumption and the risk of cancer: An overview. *Cancer letters*, 2008, 277, 2, p. 121-125
- ⁸³ LUETH N.A., ANDERSON K.E., HARNACK L.J. Coffee and caffeine intake and the risk of ovarian cancer: the Iowa Women's Health Study. *Cancer causes & control*, 2008, 19, 10, p. 1365-1372
- ⁸⁴ DEBRY G. *Le café et la Santé*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1993, 560 p.
- ⁸⁵ SERAFINI M., TESTA M.F. Redox ingredients for oxidative stress prevention : the unexplored potentiality of coffee. *Clinics in dermatology*, 2009, 27, 2, p 225–229
- ⁸⁶ PINCEMAIL J., BONJEAN K., CAYEUX K. *et al.* Nutrition et stress oxydant. Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutrition clinique et métabolisme*, 2002, 16, 4, p. 233-239
- ⁸⁷ Centre national de coordination des études et recherches sur la nutrition et l'alimentation, Agence française de sécurité sanitaire des aliments, MARTIN A. *et al.* Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3^{ème} édition. Paris : Tec&Doc, 2000, 605 p.
- ⁸⁸ ALAIS C., LINDEN G. *Abrégé de biochimie alimentaire*. 4^{ème} édition. Paris : Masson, 1997, 248 p. (Abrégés)
- ⁸⁹ PINCEMAIL J., DEGRUNE F., VOUSURE S. *et al.* Effect of a diet rich in fruits and vegetables on the plasmatic antioxidant rates and of the markers of the oxidative damage. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2007, 21, 2, p. 66–75
- ⁹⁰ CHATENET C. Les phytoestrogènes dans les laits infantiles à base de soja (glycine max.). Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2007, 119p.
- ⁹¹ GERBER M., LEGER C.L., MARIOTTE A.M. *et al.* Sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations. Maisons-Alfort : Agence Française de la sécurité sanitaire des aliments, 2005, 425 p.
- ⁹² BAELE D., BRASSART D., CORTIER G. *et al.* Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. Maisons-Alfort : Agence Française de la sécurité sanitaire des aliments, 2005, 125 p.

- ⁹³ Probiotiques, Prébiotiques, Symbiotiques : définitions. Cahiers de nutrition et Diététique, 2007, 42, HS2, p.7
- ⁹⁴ Organisation. Recommandation Pratique : Probiotiques et Prébiotiques. World Gastroenterology Organisation, 2008, 23 p. (WGO Practice Guidelines)
- ⁹⁵ BOUTRON-RUAULT M.C. Probiotiques et cancer colorectal. Nutrition Clinique et Métabolisme, 2007, 21, 2, p.85-88
- ⁹⁶ FLOURIE B., NANCEY S. Propriétés fonctionnelles des probiotiques. Cahiers de nutrition et Diététique, 2007, 42, HS2, p.3S38-3S44
- ⁹⁷ SCNEIDER S.M., GIUDICELLI S. Probiotiques et autres pathologies digestives : perspectives. Cahiers de nutrition et Diététique, 2007, 42, HS2, p.3S60-3S66
- ⁹⁸ HEYMAN M. Effets des probiotiques sur le système immunitaire : mécanismes d'action potentiels. Cahiers de nutrition et Diététique, 2007, 42, HS2, p.3S69-3S75
- ⁹⁹ Fonds Mondial de la Recherche contre le Cancer. Alimentation, nutrition, activité physique et prévention du cancer : une perspective mondiale. Résumé scientifique du rapport. Courbevoie : Fonds Mondial de Recherche contre le Cancer, 2007, 16 p.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Incidence et mortalité mondiales des cancers les plus fréquents

Figure 2 – Incidence globale des cancers masculins en Europe, sauf carcinomes cutanés

Figure 3 - Incidence globale des cancers féminins en Europe, sauf carcinomes cutanés

Figure 4 - Comparaison des incidences en 2000 des cancers les plus fréquents entre les pays plus développés et les moins développés.

Figure 5 - Taux standardisé de mortalité par cancer en France métropolitaine, à l'échelle départementale (2002-2004)

Figure 6 - Relation effet-dose entre le risque de certains cancers et la consommation de fruits

Figure 7 - Relation effet-dose entre le risque de certains cancers et la consommation de légumes

Figure 8 - Evolution de l'IMC depuis 1997 en France

Figure 9 - Prévalence de l'obésité en France en fonction des régions

Figure 10 - Evolution de la consommation d'alcool en France exprimée en litre d'alcool pur par adulte (1961-2006)

Figure 11 - Comparaison de la consommation, en 1994, d'alcool entre certains pays sélectionnés, exprimée en volumes moyen d'éthanol pur consommés par an

Figure 12 - Incidence mondiale, chez l'homme, du cancer de la cavité buccale

Figure 13 - Incidence mondiale du cancer du larynx chez l'homme

Figure 14 - Incidence masculine du cancer de l'œsophage dans le monde

Figure 15 - Comparaison interrégionale du taux d'incidence* en 2000 en France des cancers des VADS et de l'œsophage, exprimés en nombre de nouveau cas pour 100000 personnes

Figure 16 - Les étapes du métabolisme de l'éthanol

Figure 17 - Volume de boissons alcoolisées équivalent environ à 10 g d'alcool

Figure 18 - Schémas de la consommation mondiale de la viande rouge, exprimée en g/jour

Figure 19 - Schémas de l'incidence* mondiale du cancer colorectal. *incidence standardisée sur l'âge pour 100 000 habitants

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Proposition de conclusions sur le niveau de protection apporté par les fruits et les légumes en fonction des divers types cancers

Tableau 2 - Estimation, pour les relations jugées convaincantes, de l'augmentation du risque de cancer lors d'une augmentation de la corpulence de 5 points d'IMC

Tableau 3 - Comparaison du risque de cancer du colon chez les sujets les plus et moins actifs

Tableau 4 - Teneur des aliments en vitamine E

Tableau 5 - Teneurs en vitamine C de divers fruits et légumes

Tableau 6 - Teneur des aliments en vitamine A

Tableau 7- Teneurs en folates totaux de divers aliments

Tableau 8 - Résumé des connaissances actuelles

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

Afssa : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

BCL2 : “ B cell lymphoma leukaemia “

CIRC : Centre International de la Recherche sur le Cancer

CDK : “Cyclin Dependant Kinase”

CYP : Cytochrome

E3N : Étude épidémiologique de femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale

EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

FAO: Food and Agriculture Organization

IL: Interleukines

INCA(2) : Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires

kcal : Kilocalorie

(k) g : (kilo) grammes

NAD⁺ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NADPH, H⁺ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PPAR : Récepteurs Activés par les Proliférateurs de Peroxysomes

SU.VI.MAX : Supplémentation en Vitamines et en Minéraux AntioXydants

WCRF : World Cancer Research Fund

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	16
I. LE CANCER : une maladie mondiale	18
I.1 Épidémiologie du cancer	18
I.1.1. Les termes de l'épidémiologie du cancer	18
I.1.1.1 Épidémiologie descriptive	18
I.1.1.2. Épidémiologie analytique	19
I.1.2. Le cancer dans le monde	21
I.1.3. Des disparités	23
I.1.3.1 Nature des disparités	23
I.1.3.2. Disparités entre les sexes	24
I.1.3.3. Disparités en fonction de l'âge	24
I.1.3.4 Disparités géographiques	24
I.1.3.5. Intérêts des disparités	26
I.2 Les causes du cancer	29
I.2.1. Le cancer : une maladie multifactorielle	29
I.2.2. Généralités sur l'impact de l'alimentation sur le cancer	30
I.2.3. Action de l'alimentation sur la phase d'initiation	30
I.2.3.1. Effet antimutagène	31
I.2.3.2. Effet antioxydant	32
I.2.3.3. Effet de protection de l'ADN	32
I.2.3.4. Impact sur les oncogènes et anti-oncogènes	33
I.2.3.5. Effet sur le système immunitaire	33
I.2.4. Action de l'alimentation sur la phase de promotion	33
I.2.4.1. Perturbation de la transmission des signaux intercellulaires	34
I.2.4.2. Effet antioxydant	34
I.2.4.3. Effet sur la prolifération et la différenciation cellulaire	34
I.2.4.4. Effet anti-inflammatoire	34
I.2.5. Action de l'alimentation sur les phases de progression et d'invasion	35
I.2.5.1. Effet sur le système immunitaire	35
I.2.5.2. Effet sur la production d'enzymes	35
I.2.5.3 Effet sur l'angiogenèse	35
I.2.6. Autres actions de l'alimentation	36
I.2.6.1. Action sur l'apoptose	36
I.2.6.2. Effets de l'obésité	36
I.2.6.3. Impact de la restriction énergétique	37
I.2.7 Conclusion	37
II. Les certitudes nutritionnelles scientifiques du risque cancéreux	38

II.1. Les fruits et les légumes	38
II.1.1. <i>Le constat</i>	38
II.1.1.1. Les études épidémiologiques	38
II.1.1.2. Hétérogénéité des études	40
II.1.1.3. Comparaison de la consommation entre les pays	41
II.1.1.4. La consommation en fruits et en légumes en France	41
II.1.2. <i>Fruits et légumes et diminution du risque cancéreux</i>	42
II.1.2.1. Le cancer de l'estomac	42
II.1.2.2. Le cancer colorectal	43
II.1.2.3. Le cancer de la bouche, de l'œsophage, du pharynx et du larynx	43
II.1.2.4. Les cancers du pancréas et du foie	44
II.1.2.5. Le cancer du poumon	44
II.1.2.6. Les cancers hormono-dépendants	44
II.1.2.7. Conclusions	45
II.1.3. <i>Composition des fruits et des légumes</i>	48
II.1.3.1. Micronutriments et micro constituants	48
II.1.3.2. Variabilité de composition	49
II.1.3.3. Biodisponibilité	50
II.1.4. <i>Mécanismes d'action</i>	51
II.1.4.1. Faible densité énergétique	52
II.1.4.2. Fruits et légumes et systèmes enzymatiques de métabolisation	52
II.1.4.3. Fruits et légumes et protection de l'ADN	53
II.1.4.4. Fruits et légumes, oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur	53
II.1.4.5. Fruits et légumes, et prolifération cellulaire	54
II.1.4.6. Fruits et légumes, et système immunitaire	54
II.1.4.7. Autres hypothèses d'actions des fruits et légumes	54
II.1.4.8. Fruits et légumes : une synergie d'action	55
II.1.4.9. Fruits et légumes, et les autres aliments	55
II.1.5. <i>Recommandations</i>	55
II.2. Le surpoids et l'obésité	58
II.2.1. <i>Le constat</i>	59
II.2.1.1. La situation mondiale	59
II.2.1.2. La situation française	60
II.2.2. <i>Les cancers liés à l'obésité</i>	62
II.2.2.1. Le cancer de l'œsophage	63
II.2.2.2. Le cancer de l'endomètre	63
II.2.2.3. Le cancer du sein	63
II.2.2.4. Le cancer du colon	64
II.2.2.5. Le cancer du pancréas	65
II.2.2.6. Le cancer du rein	65
II.2.2.7. Les autres cancers	66
II.2.2.8. IMC et risque cancéreux	66
II.2.2. <i>Les mécanismes pro cancéreux communs à tous ces cancers</i>	67

II.2.2.1. Obésité et insulino-résistance -----	67
II.2.2.2. Obésité et hormones sexuelles -----	68
II.2.2.3. Obésité et leptine -----	69
II.2.2.4. Obésité et état inflammatoire -----	70
<i>II.2.3. Les mécanismes pro cancéreux propres à chaque type de cancer -----</i>	<i>70</i>
II.2.3.1. Le cancer de l'endomètre -----	70
II.2.3.2. Le cancer du sein -----	71
II.2.3.2. Le cancer du colon -----	71
II.2.3.2. Le cancer de la vésicule biliaire -----	71
<i>II.2.3. Les résultats récents -----</i>	<i>72</i>
<i>II.2.4. Recommandations -----</i>	<i>72</i>
<i>II.3. L'activité physique -----</i>	<i>74</i>
<i>II.3.1. Le constat -----</i>	<i>74</i>
II.3.1.1. L'activité physique -----	74
II.3.1.2. Les difficultés d'analyse -----	75
<i>II.3.2. Les cancers et l'activité physique -----</i>	<i>76</i>
II.3.2.1. Cancer du colon -----	76
II.3.2.2. Cancer du sein -----	77
II.3.2.3. Les autres cancers -----	78
<i>II.3.3. Les mécanismes en jeu -----</i>	<i>78</i>
II.3.3.1. Mécanismes généraux -----	78
II.3.3.2. Mécanismes propres au cancer du colon -----	80
II.3.3.3. Mécanismes propres au cancer du sein -----	80
II.3.3.4. Mécanismes propres aux autres cancers -----	81
<i>II.3.4. Recommandations -----</i>	<i>82</i>
<i>II.4. L'alcool -----</i>	<i>83</i>
<i>II.4.1. Le constat -----</i>	<i>83</i>
II.4.1.1. Evolution de la consommation d'alcool en France -----	83
II.4.1.2. Evolution de certains cancers -----	85
<i>II.4.2. Cancers imputables à l'alcool -----</i>	<i>88</i>
II.4.2.1 Cancers des voies aéro-digestives supérieures -----	88
II.4.2.2. Cancer du foie -----	90
II.4.2.3 Cancer colorectal -----	91
II.4.2.4. Cancers du sein -----	91
II.4.2.5. Conclusion -----	92
<i>II.4.3. Le devenir de l'alcool dans l'organisme -----</i>	<i>92</i>
<i>II.4.4. Mécanismes d'actions possibles communs à tous les cancers -----</i>	<i>94</i>
II.4.4.1. Augmentation de l'exposition aux carcinogènes -----	94
II.4.4.2. Induction des enzymes microsomales -----	94
II.4.4.3. Défaillance du système immunitaire -----	94
II.4.4.4. Production de radicaux libres -----	95
II.4.4.5. Production d'acétaldéhyde -----	95

II.4.4.6. Prolifération cellulaire-----	95
III.4.4.7. Relation tabac-alcool -----	96
II.4.4.8. Modification de l'apport alimentaire -----	96
II.4.4.9. Variations de l'absorption et du métabolisme des nutriments -----	96
II.4.4.9. Modification du rapport NAD ⁺ /NADH -----	97
<i>II.4.5. Mécanismes procancéreux propres a chaque type de cancers -----</i>	<i>97</i>
II.4.5.1. Cancer des voies aérodigestives supérieures -----	97
II.4.5.2. Cancer du foie -----	98
II.4.5.3. Cancer colorectal -----	98
II.4.5.4. Cancer du sein -----	99
<i>II.4.6. Recommandations -----</i>	<i>99</i>
III. Les hypothèses fortes conduisant à des recommandations alimentaires et nutritionnelles générales -----	101
<i>III.1 Les viandes et les charcuteries -----</i>	<i>101</i>
<i>III.1.1. Le constat -----</i>	<i>101</i>
III.1.1.1. Les études épidémiologiques -----	101
III.1.1.2. Les difficultés d'analyse -----	103
III.1.1.3. La consommation de viande en France -----	104
<i>III.1.2. Mécanismes possibles lies aux viandes -----</i>	<i>105</i>
III.1.2.1. Mécanismes communs à tous les cancers -----	105
III.1.2.2. Cancérogenèse colique -----	106
III.1.2.3. Cancérogenèse pancréatique -----	107
<i>III.1.3. La cuisson à haute température -----</i>	<i>107</i>
III.1.3.1. Les études épidémiologiques -----	107
III.1.3.2. Les mécanismes en jeu -----	108
<i>III.1.4. Les charcuteries -----</i>	<i>110</i>
III.1.4.1. Les études épidémiologiques -----	110
III.1.4.2. La consommation de charcuteries en france -----	110
III.1.4.3. Les mécanismes en jeu -----	110
<i>III.1.5. La viande blanche -----</i>	<i>111</i>
<i>III.1.6. Les poissons -----</i>	<i>111</i>
<i>III.1.7. Recommandations -----</i>	<i>111</i>
<i>III.2. Le sel et les aliments conservés par salaison -----</i>	<i>112</i>
<i>III.2.1. Le constat -----</i>	<i>112</i>
III.2.1.1. La consommation de sel -----	112
III.2.1.2. Cancer de l'estomac -----	113
III.2.1.3. Cancer rhinopharyngé -----	114
<i>III.2.2. Mécanismes possibles -----</i>	<i>114</i>
III.2.2.1. Cancérogenèse gastrique -----	115
III.2.2.2. Cancérogenèse rhinopharyngée -----	116

III.2.3. Recommandations-----	116
III.3. Les apports en graisses-----	117
III.3.1. Le constat-----	117
III.3.1.1. La consommation de graisses en France-----	117
III.3.1.2. Les cancers liés aux graisses -----	118
III.3.2.3. Les difficultés d'analyse -----	119
III.3.4. Les mécanismes en jeu communs à tous les cancers-----	120
III.3.4.1. Conséquences du devenir des acides gras au niveau cellulaire---	120
III.3.4.2. Modulation de l'expression des gènes par les acides gras-----	121
III.3.4.3. Actions des acides gras au niveau de la signalisation cellulaire--	122
III.3.3.4. Effets sur l'angiogenèse -----	122
III.3.4.5. Autres effets-----	123
III.3.5. Les mécanismes en jeu propres à certains cancers -----	123
III.3.5.1. Le cancer colorectal-----	123
III.3.5.2. Le cancer du sein -----	125
III.3.5.3. Le cancer de la prostate-----	125
III.3.6. Recommandations-----	125
III.4. Les fibres alimentaires-----	127
III.4.1. Le constat-----	127
III.4.1.1. Les études épidémiologiques-----	127
III.4.1.2. Les difficultés d'analyse -----	128
III.4.2. Les différentes fibres-----	128
III.4.3. Mécanismes possibles -----	129
III.4.2.1. Le cancer colorectal-----	129
III.4.2.2. Le cancer su sein -----	132
III.4.4. Recommandations-----	133
III.5. La consommation de café -----	134
III.5.1. Le constat-----	134
III.5.1.1. Les études épidémiologiques-----	134
III.5.2. Les apports nutritionnels du café -----	134
III.5.3. Mécanismes possibles -----	135
III.5.3.1. Mécanismes en faveur d'un effet pro cancéreux du café-----	135
III.5.3.2. Mécanismes en faveur d'un effet anticancéreux du café -----	136
III.5.3.3. Le cancer du rein -----	137
III.5.4. Recommandations-----	137
III.5.5. Le thé-----	137
IV. Des hypothèses encore non vérifiées et ne conduisant pas à des recommandations alimentaires et nutritionnelles ni générales, ni spécifiques-----	139
IV.1. Les composés alimentaires antioxydants-----	139

<i>IV.1.1. Implications des composés antioxydants dans la cancérogenèse</i>	139
<i>IV.1.2. Définitions des composés antioxydants</i>	140
IV.1.2.1. Les vitamines antioxydantes	141
IV.1.2.2. Les minéraux antioxydants	144
IV.1.2.3. Les microconstituants végétaux antioxydants	145
<i>IV.1.3. Le constat</i>	145
IV.1.3.1. Données sur les vitamines antioxydantes	146
IV.1.3.2. Données sur les minéraux antioxydants	147
IV.1.3.3. Données sur les microconstituants végétaux antioxydants	149
IV.1.3.4. Données générales sur les antioxydants	150
IV.1.3.5. Données sur la supplémentation en antioxydants	151
<i>IV.1.4. Conclusion</i>	153
<i>IV.2. Les phytoestrogènes</i>	155
IV.2.1. Définition	155
IV.2.2. La consommation	155
IV.2.3. Le constat	156
IV.2.4. Mécanismes possibles	158
IV.2.4.1. Action estrogéniques ou antioestrogénique	158
IV.2.4.2. Action androgénique	160
IV.2.4.3. Action au niveau des systèmes enzymatiques de métabolisation	160
IV.2.4.4. Action antiproliférative	160
IV.2.4.5. Autres actions des phytoestrogènes	161
IV.2.5. Conclusion	161
<i>IV.3. Les folates</i>	163
IV.3.1. Définitions	163
IV.3.2. Le constat	164
IV.3.3. Mécanismes possibles	164
IV.3.3.1 Mécanismes communs à tous les cancers	164
IV.3.3.2. Le cancer colorectal	165
IV.3.3.3. Le cancer du col de l'utérus	166
IV.3.3.4. Le cancer de l'œsophage	166
<i>IV.4. Les pré- et pro- biotiques</i>	167
IV.4.1. Définitions	167
IV.4.2. Devenir chez l'hôte	167
IV.4.3. Le constat	169
IV.4.4. Mécanismes anticancéreux possibles	171
IV.4.4.1. Mécanismes généraux	171
IV.4.4.2. Mécanismes du cancer colorectal	172
IV.4.5. Le calcium	173

CONCLUSION	175
Bibliographie	178
Liste des figures	188
Liste des tableaux	190
Liste des abreviations	191
Table des matières	193
Serment de galien	200

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

-d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

-d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

-de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3322

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

W. le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Le poids du cancer s'alourdit chaque jour davantage. Cependant, le cancer n'est pas une fatalité : 30% des cancers pourraient être évités par une modification de nos habitudes nutritionnelles.

Aujourd'hui l'adoption de quatre recommandations nutritionnelles fondées sur des certitudes scientifiques permet de réduire le risque cancéreux : adoption d'une alimentation riche en fruits et légumes, prévention de l'obésité et du surpoids, maintien d'une activité physique minimale, réduction de la consommation d'alcool.

Des hypothèses fortes conduisant à des recommandations permettent de renforcer cette prévention nutritionnelle : réduction de la consommation de viandes, de charcuteries, d'aliments conservés par salaisons et de graisses et enrichissement de l'apport en fibres.

Enfin, des hypothèses nutritionnelles du risque cancéreux restent à approfondir (antioxydants, folates, phytoestrogènes et pré-/pro-biotiques) et ne conduisent aujourd'hui à aucune recommandation.

Diet and modulation of cancer's risk

Cancer impact has increased for many years. However, it is not unavoidable: a change of nutritional behavior could avoid 30% cancers.

Thanks to four nutritional advices based on scientific knowledge, it is actually possible to reduce cancerous risks: increasing vegetables and fruits food part, obesity and overweight prevention, keeping physical activity, decreasing alcohol consumption.

Persuasive hypothesis giving the recommendation permits this nutritional prevention: In decreasing of meats, cooked pork meats, processed meats, fats and increasing high fiber diet.

Finally, we need to finalize some nutritional hypothesis (antioxoydant compounds, folates, phytoestrogènes, pre- and probiotics) and can not be used to give new advices.

Discipline : Biochimie et Nutrition

Mots-clefs : nutrition, risque cancéreux, modulation, fruits et légumes

UNIVERSITE DE LIMOGES, Laboratoire de Biochimie, Faculté de Pharmacie
2 rue du Dr Marcland
87000 Limoges