

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2006

N°67

THESE
Pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mathilde ZIMMER

Née le 10 décembre 1982

.....
Présentée et soutenue publiquement le 5 décembre 2006

**Relation micronutriments antioxydants et cancer : place de
la supplémentation en vitamines et oligo-éléments.**

Président : M. Jean Marie BARD, Professeur de Biochimie

Membres du jury: M.Christophe OLIVIER, Maître de conférences de Toxicologie

M.Guillaume ANDRE, Docteur en Pharmacie

M. Jean MENAUTEAU, Chargé de recherche INSERM (U 601).

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	3
LISTE DES FIGURES :	5
LISTE DES TABLEAUX :.....	7
SOMMAIRE	1
INTRODUCTION	9
1. ANTIOXYDANTS ET CANCER : GENERALITES.....	10
1.1 ELEMENTS	10
1.1.1 La vitamine C	13
1.1.2 La vitamine E	18
1.1.3 Caroténoïdes et vitamine A	21
1.1.4 Le sélénium.....	27
1.1.5 Le zinc	31
2. CANCEROGENESE	35
2.1 RAPPEL : FONCTIONNEMENT « NORMAL » DES CELLULES DE L'ORGANISME.	35
2.1.1 Différenciation et renouvellement cellulaires	35
2.1.2 Dérèglements de la prolifération cellulaire	38
2.1.3 Contrôle de la prolifération cellulaire	38
2.2 MECANISMES IMPLIQUES DANS LA CANCEROGENESE.	40
2.2.1 Proto-oncogènes et oncogènes	40
2.2.2 Altérations génétiques	41
2.3 ETAPES DE LA CANCEROGENESE	42
2.4 LES RADICAUX LIBRES, UNE DES CAUSES DE LA CANCEROGENESE	43
2.4.1 Définition des radicaux libres	43
2.4.2 Espèces actives de l'oxygène	45
2.4.3 Origines des radicaux libres	47
2.4.4 Effets des radicaux libres	50

2.4.5 Implications des radicaux libres dans la cancérogenèse.....	52
2.5 PROTECTION CELLULAIRE CONTRE LES EFFETS OXYDANTS DES RADICAUX LIBRES.....	53
2.5.1 Antioxydants enzymatiques	53
2.5.2 Micronutriments antioxydants	56
3. MICRONUTRITION ET CANCER: EPIDEMIOLOGIE	57
3.1 RELATION NUTRITION-CANCER	57
3.2 ANTIOXYDANTS ET PREVENTION PRIMAIRE	60
3.2.1 Etudes épidémiologiques 1 ^{ère} génération	60
3.2.2 Etude SUVIMAX.....	71
3.2.3 Discussion	78
3.3 Antioxydants et chimiothérapie	85
3.3.1 Effets théoriques des antioxydants lors d'une chimiothérapie (ou radiothérapie).....	86
3.3.2 Etudes épidémiologiques de l'association antioxydants-chimiothérapie (ou radiothérapie).....	86
3.3.3 Antioxydants en post-chimiothérapie	88
3.3.4 Administration d'antioxydants pour lutter contre la dénutrition associée au cancer..	92
3. PRATIQUE OFFICINALE : QUELS CONSEILS APPORTER AUX COMPLEMENTS ALIMENTAIRES CONTENANT DES ANTIOXYDANTS.....	97
3.1 REGLEMENTATION DES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES	99
3.2 LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES ANTIOXYDANTS VENDUS A L'OFFICINE.....	101
3.2.1 Le rôle du pharmacien d'officine	101
3.2.2 Quelques exemples de compléments alimentaires antioxydants	103
CONCLUSION.....	108
BIBLIOGRAPHIE	110
SITES INTERNET	119

Liste des abréviations

$\text{NO}^\bullet$: oxyde nitrique (monoxyde d'azote)

$\text{OH}^\bullet$: radical hydroxyle

$^1\text{O}_2$: oxygène singulet

ADN: acide désoxyribonucléique

ANC : apport nutritionnel conseillé

ANR : apport nutritionnel recommandé

AP-1 : activating protein 1, protéine d'activation 1

AS : apport suffisant

ATP : adénosine triphosphate

CH_3 : groupement méthyle

Cl^- : ion chlorure

Cyt P₄₅₀ : cytochrome p 450

ER : équivalent rétinol

ERO : espèce réactive de l'oxygène

GPx : glutathion peroxydase

GSH : glutathion réduit

GSSG : glutathion oxydé

H^+ : ion hydrogène

H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène

HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques

HDL : high density lipoprotein, lipoprotéine de haute densité

IL-6 : interleukine-6

LDL : low density lipoprotein, lipoprotéine de basse densité

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

$\text{NF}\kappa\text{B}$: facteur nucléaire kappa B.

NO : monoxyde d'azote

$\text{O}_2^\bullet$: radical superoxyde

O_2^{2-} : ion peroxyde

ONOO^- : Peroxynitrite

$\text{ONOOH}^\bullet$: radical nitrosyl

R-OO $^\bullet$: radical peroxyde

ROS: reactive oxygen species

Se: sélénium

SOD : superoxyde dismutase

TE : alpha-tocophérol équivalent

UI : unité internationale

UV : ultra violet

Zn: zinc

Liste des figures :

FIGURE 1 : STRUCTURE DE LA VITAMINE C	13
FIGURE 2 : CHIMIE ET FONCTION DE LA VITAMINE C	15
FIGURE 3 : STRUCTURE DE LA VITAMINE E	18
FIGURE 4 : EFFETS ANTIOXYDANTS DE LA VITAMINE E	19
FIGURE 5 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA VITAMINE A	21
FIGURE 6: EFFETS ANTIOXYDANTS DU BETA-CAROTENE	22
FIGURE 7 : METABOLISME ET EFFETS ANTIOXYDANTS DU SELENIUM	28
FIGURE 8 : ACTION ANTIOXYDANTE DES VITAMINES ET OLIGOELEMENTS AU NIVEAU CELLULAIRE	34
FIGURE 9 : NOTION DE CELLULE SOUCHE ET DE DIFFERENCIATION	36
FIGURE 10 : MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES DES CELLULES AU COURS DE L' APOPTOSE	37
FIGURE 11: ROLE DE LA P53 DANS LE CONTROLE DE LA PROLIFERATION CELLULAIRE	39
FIGURE 12 : LES MECANISMES ACTIVATEURS ET PROTECTEURS IMPLIQUES DANS LE PROCESSUS DE LA CANCEROGENESE	41
FIGURE 13 : LES DIFFERENTES ETAPES DE LA CANCEROGENESE	42
FIGURE 14 : PRODUCTION CELLULAIRE D' ESPECES REACTIVES DE L' OXYGENE ET LEUR METABOLISME INTRACELLULAIRE	45
FIGURE 15 : DIVERSITE DES SOURCES D' EXPOSITION AUX RADICAUX LIBRES	47
FIGURE 16: FORMATION D' ESPECES OXYGENEES REACTIVES, A PARTIR D' ELECTRONS A HAUTE ENERGIE TOMBES PREMATUREMENT DE LA CHAINE DE TRANSPORT DES ELECTRONS, ET DEGRADATION PAR LES SYSTEMES ENZYMATIQUES ANTI-OXYDANTS DE LA CELLULE	49
FIGURE 17 : EQUILIBRE ENTRE LES PRINCIPALES SOURCES D'ERO ET LES SYSTEMES ANTIOXYDANTS NATURELS	51
FIGURE 18 : BRIN D' ADN	52
FIGURE 19: REACTIONS CHIMIQUES LIEES AUX ANTIOXYDANTS ENZYMATIQUES.	55
FIGURE 20 : RELATION ENTRE LES TAUX SANGUINS EN ANTIOXYDANTS ET LE RISQUE DE CANCER OBSERVE DANS UNE POPULATION DE 12.000 FINLANDAIS.	58
FIGURE 21 : EFFET DE LA SUPPLEMENTATION EN ANTIOXYDANTS SUR LA MORTALITE (SUVIMAX) .	73

FIGURE 22 : EFFET DE LA SUPPLEMENTATION EN ANTIOXYDANTS SUR L'INCIDENCE DES CANCERS (SUVIMAX)	75
FIGURE 23: EFFET DE LA SUPPLEMENTATION SUR LE CANCER DE LA PROSTATE (SUVIMAX)	76
FIGURE 24: EFFET DE LA SUPPLEMENTATION EN ANTIOXYDANTS SUR L'INCIDENCE DES CANCERS CUTANES (SUVIMAX)	77
FIGURE 25 : EFFET D'UNE SUPPLEMENTATION EN SELENIUM SELON LE STATUT INITIAL DES PARTICIPANTS A L'ETUDE.	82
FIGURE 26 : DIFFERENCES DE RISQUE DE MORTALITE ENTRE LES ETUDES PORTANT SUR UNE SUPPLEMENTATION A HAUTE ET A FAIBLE DOSES DE VITAMINE E.	84

Liste des tableaux :

TABLEAUX I, II ET III: APPORTS NUTRITIONNELS CONSEILLES POUR LA POPULATION FRANÇAISE ET SOURCES ALIMENTAIRES DE VITAMINE C.	17
TABLEAU IV : ANC EN VITAMINE E PAR JOUR ET EN FONCTION DE L'AGE	20
TABLEAU V : SOURCES ALIMENTAIRES EN VITAMINE E	20
TABLEAU VI : APPORTS NUTRITIONNELS CONSEILLES EN VITAMINE A POUR LA POPULATION FRANÇAISE	24
TABLEAU VII : SOURCES ALIMENTAIRES (ANIMALES) DE VITAMINE A	25
TABLEAU VIII: SOURCES ALIMENTAIRES (VEGETALES) DE VITAMINE A	26
TABLEAU IX : APPORTS NUTRITIONNELS RECOMMANDES EN SELENIUM	29
TABLEAU X : SOURCES ALIMENTAIRES DE SELENIUM	30
TABLEAU XI: APPORTS NUTRITIONNELS RECOMMANDES EN ZINC	32
TABLEAU XII : SOURCES ALIMENTAIRES DE ZINC	33
TABLEAU XIII : EFFETS ANTIOXYDANTS DES CONSTITUANTS DE L'ALIMENTATION	34
TABLEAU XIV : LES ESPECES ACTIVES DE L'OXYGENE ; RADICAUX LIBRES ET ESPECES REACTIVES.	46
TABLEAU XV : ENZYMES ANTI-OXYDANTES, LEURS SUBSTRATS, LEUR LIEU D'ACTION	54
TABLEAU XVI : ANTIOXYDANTS NON-ENZYMATIQUES, ROLES ET LIEU D'ACTION.....	56
TABLEAU XVII : COMPARAISON DU STATUT ANTIOXYDANT CHEZ DES SUJETS SAINS ET CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU POU MON.....	57
TABLEAU XVIII : CAUSES MAJORITAIRES DE CANCER	58
TABLEAU XIX: CONSOMMATION REGULIERE DE FRUITS ET LEGUMES ET INCIDENCE DES CANCERS	59
TABLEAU XX : RESULTATS OBTENUS POUR LES GROUPES A ET D DE L'ETUDE NIT GENERAL POPULATION TRIAL	62
TABLEAU XXI: COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS PAR L'ETUDE ATBC CHEZ LE GROUPE ALPHA-TOCOPHEROL, ET CHEZ LE GROUPE BETA-CAROTENE	67
TABLEAU XXII : COMPARAISON DES RESULTATS DE L'ETUDE CARET OBTENUS A LA FIN DE L'ETUDE, EN 1996, ET EN SUIVI DE POST-INTERVENTION, EN 2001.)	69

TABLEAU XXIII : COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES, PENDANT LE SUIVI DE POST-INTERVENTION.	69
TABLEAU XXIV : RESUME DES CARACTERISTIQUES PRINCIPALES ET DES RESULTATS DE LA 1 ^{ERE} GENERATION D'ESSAIS D'INTERVENTION DANS LA PREVENTION DES CANCERS PAR LA NUTRITION.....	70
TABLEAU XXV : COMPARAISON DES STATUTS INITIAUX EN ANTIOXYDANTS DES PARTICIPANTS A L'ETUDE SUVIMAX.....	72
TABLEAU XXVI: COMPARAISON DU RISQUE RELATIF DE CANCER EN FONCTION DU STATUT INITIAL EN VITAMINES C, E, ET BETA-CAROTENE	74
TABLEAU XXVII: COMPARAISON DU RISQUE RELATIF DE CANCER EN FONCTION DU STATUT INITIAL EN ZINC ET SELENIUM.	74
TABLEAUX XXVIII ET XXIX:RESULTATS DUS AU BETA-CAROTENE LORS DES ETUDES ATBC ET CARET	78
TABLEAU XXX: REPARTITION DES ETUDES DE PREVENTION PRIMAIRE EN FONCTION DE LA DOSE DE VITAMINE E ADMINISTREE.	83
TABLEAU XXXI : COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS AVANT ET APRES PROLONGATION DE L'ETUDE	90
TABLEAU XXXII : RESULTATS OBTENUS APRES 1, 2, 4 MOIS DE COMPLEMENTATION ALIMENTAIRE CHEZ DES PERSONNES CACHECTIQUES.	94
TABLEAU XXXIII : RESUME DES EFFETS DES ANTIOXYDANTS SELON LE CONSOMMATEUR	96
TABLEAU XXXIV : COMPOSITION (PAR UNITE DE PRISE) DE QUELQUES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES ANTIOXYDANTS.	104
TABLEAU XXXV : COMPARAISON DES DOSES RECOMMANDEES PAR LE FABRICANT A CELLES DES ANC, ET LIMITES D'UTILISATION DE CERTAINS COMPLEMENTS ALIMENTAIRES ANTIOXYDANTS	106

Introduction (17) (104) (78)

Hippocrate enseignait en son temps «des aliments tu feras ta médecine». Depuis, notre intérêt portant sur la relation entre l'alimentation et le cancer, n'a cessé de croître. Pour être en bonne santé, il est recommandé d'avoir une alimentation saine et équilibrée basée sur la consommation de fruits et légumes, ce qui aurait pour but de réduire le risque de développer certaines maladies, dont le cancer. Doll et Peto (Université d'Oxford, *The Causes of Cancer*, 1981) ont été les premiers à affirmer qu'une proportion importante de cancers serait due à l'alimentation. Le stress oxydant, producteur de radicaux libres, est fortement impliqué dans la cancérogenèse. Aussi, de nombreuses études ont été menées afin de mesurer l'impact soit du statut initial d'un individu en antioxydants, soit d'une supplémentation en antioxydants sur le risque de développer un cancer. Plus récemment, une étude d'envergure, l'étude Suvimax, a testé l'effet des antioxydants sur le risque de cancer pendant 8 ans, cela a permis d'approfondir considérablement nos connaissances sur le sujet. Cette étude comme quelques autres, a également posé la question du risque par les résultats inattendus qui en sont ressortis.

En premier lieu, la relation entre les micronutriments antioxydants et le cancer sera abordée, avec d'une part, les nutriments antioxydants et leurs différents rôles, et d'autre part le rôle des radicaux libres et du stress oxydant sur la cancérogenèse. Ensuite, nous aborderons différents résultats obtenus par les études épidémiologiques réalisées sur l'efficacité des antioxydants dans la maîtrise du stress oxydant, et dans la prévention des cancers. Ces études concernent la prévention primaire par les antioxydants, l'utilisation de ces composés durant les chimiothérapies, puis en post-chimiothérapie. A la lumière de ces données, nous évoquerons enfin ce langage de prudence et le conseil avisé que doit avoir le pharmacien d'officine face d'une part à une gamme sans cesse plus large de compléments alimentaires comportant des antioxydants, et d'autre part, une population toujours plus préoccupée par la relation alimentation et santé. Nous évoquerons la nuance qu'il peut y avoir entre compléter son alimentation pour une population qui se nourrit souvent de façon déséquilibrée, et absorber de façon répétée des préparations riches en antioxydants afin de « renforcer sa santé ». Enfin, nous traiterons de quelques compléments alimentaires antioxydants vendus à l'officine, et du rôle du pharmacien dans le conseil de ces produits.

1. Antioxydants et cancer : généralités.

1.1 Eléments (9) (100) (22) (81) (78)

Aujourd'hui, un tiers des décès par cancer serait lié à une alimentation déséquilibrée, le deuxième tiers serait dû au tabac et le tiers restant à des polluants cancérigènes divers ; la pollution, l'exposition à des agents cancérigènes (fumées de combustion, produits chimiques ; pesticides, solvants, poussières d'amiante et de silice, etc.)

Ainsi, avec une alimentation équilibrée, on pourrait théoriquement diminuer d'un tiers la mortalité liée aux cancers.

Depuis une vingtaine d'années, on a observé une relation entre la consommation de fruits et légumes et un effet protecteur contre le cancer. De nombreuses études ont confirmé cette hypothèse. On a donc cherché à identifier quels étaient les éléments présents dans l'alimentation qui pouvaient engendrer cet effet. Il semblerait que l'action antioxydante de certains nutriments soit à l'origine d'une partie de cet effet protecteur.

Les composés antioxydants apportés par notre alimentation sont essentiellement les vitamines C et E, les caroténoïdes (facteurs provitaminiques A), le Sélénium et le Zinc, qui sont des oligoéléments, ainsi que les flavonoïdes et les polyphénols.

➤ Les vitamines

Ce sont des substances indispensables à la vie, et au bon fonctionnement du corps humain, mais qui ne peuvent être synthétisées par l'organisme humain. Ces vitamines sont fournies par l'alimentation. Si l'organisme en est privé, il devient carencé. Les vitamines sont divisées en deux groupes : les vitamines liposolubles (A, D, E, K) et les vitamines hydrosolubles (C, groupe B).

➤ Les oligo-éléments

Ce sont des éléments minéraux purs, qui, comme les vitamines, sont indispensables à la vie d'un organisme, mais en très faible quantité. Leur rôle est d'intervenir dans les réactions de transformation des éléments apportés par l'alimentation en matière vivante et en déchets. Ce sont des éléments catalytiques.

➤ Les flavonoïdes

Ce sont des pigments présents dans les plantes, qui les protègent des agressions liées aux rayons solaires. Les flavonoïdes sont des piègeurs efficaces des radicaux libres impliqués plus particulièrement dans la peroxydation lipidique. On en trouve dans beaucoup de plantes, alimentaires ou médicinales. Leur intérêt pour la santé a été mis en évidence par leur présence dans le vin rouge (les tanins font partie des flavonoïdes). Les sources principales de flavonoïdes sont :

- les agrumes en général
- la vigne rouge (feuilles)
- les fruits rouges foncés (myrtille, cassis, raisins)
- de nombreuses plantes protectrices vasculaires : ginkgo, hamamélis, cyprès, noisetier, petit houx, marron d'Inde...

Les flavonoïdes regroupent des substances qui ont des propriétés "vitaminiques P". Ils diminuent la perméabilité des vaisseaux capillaires et renforcent leur résistance. Ils favorisent aussi l'activité réductrice de la vitamine C.

Ils ont une action anti- radicaux libres, anti-inflammatoire, antiallergique, protectrice du foie, antispasmodique. Ils diminuent également le taux de cholestérol et ils sont diurétiques.

➤ Les composés polyphénoliques

Ce sont eux aussi des piègeurs de radicaux libres. Parmi eux, on trouve les proanthocyanidols, présents en grande quantités dans le vin rouge. Ces composés ont des propriétés "vitaminiques P". Ils ont une action anti-inflammatoire, antioxydante, antivirale, et anticarcinogène. Certains

d'entre eux ; le resvératrol et la viniférine, ont été étudiés (*in vitro*) pour leur action de le contrôle de la prolifération des cellules cancéreuses.

➤ La cystéine

La cystéine est un acide aminé soufré présentant une fonction thiol. Cette fonction peut s'oxyder en se liant à une autre fonction thiol de la protéine formant un pont disulfure.

Les formes cystéine et cystine (obtenue par la formation d'un pont disulfure) forment des couples d'oxydoréduction. Par cette propriété oxydoréductrice, la cystéine est antioxydante.

Les sources de cystéine sont la volaille, le poisson, l'avoine, le germe de blé, les œufs, l'ail, les brocolis et les choux de Bruxelles.

D'autres composés naturels ont également des propriétés antioxydantes, comme les sulfures d'allyle, composés soufrés de l'ail, qui piègent les radicaux libres de l'oxygène en augmentant l'activité des systèmes antioxydants enzymatiques (abordés au 1.2.5.1), ou encore les vitamines B2, B3 et B9.

Seuls les composés étudiés lors des essais d'intervention les plus représentatifs, mesurant l'effet des antioxydants sur le cancer seront ici traités. Il s'agit des caroténoïdes, des vitamines C et E, du sélénium, et du zinc. Nous étudierons leur nature, leurs rôles, leurs sources ainsi que leurs ANC. On définit en effet pour chacun des apports nutritionnels conseillés (ANC), et des apports journaliers recommandés (AJR), qui eux, ne prennent pas en compte les différences de besoins liées à l'âge ou au sexe. Les AJR sont des valeurs utilisées pour l'étiquetage de certains produits.

1.1.1 La vitamine C

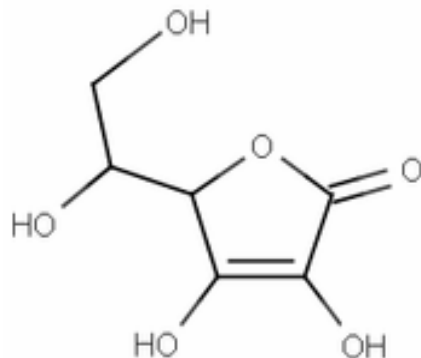


Figure 1 : Structure de la vitamine C (111)

➤ Nature

La vitamine C, ou acide ascorbique, est un dérivé cyclique (figure 1). Elle existe sous trois degrés d'oxydoréduction différents : « la forme réduite ou acide ascorbique, la forme semi-réduite ou mono-oxydée, appelée acide mono-déhydro-ascorbique et la forme oxydée ou acide déhydro-ascorbique ». Ces équilibres chimiques sont à l'origine de ses principales propriétés.

<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Vitamines12.php>

La vitamine C peut se présenter sous deux formes :

- la forme lévogyre ou acide L-ascorbique
- la forme dextrogyre ou acide D-ascorbique.

Seule la forme lévogyre est assimilable par l'organisme. L'acide ascorbique naturel (présent dans les aliments) est lévogyre, alors que l'acide ascorbique synthétique est racémique, c'est à dire représenté par les deux formes (racémique : mélange de 2 isomères optiques qui ne dévie pas le plan de polarisation de la lumière), il est donc moins bien assimilé. Elle appartient aux vitamines hydrosolubles. Sa forme active est la forme ionisée, ascorbate, donneur d'électron ou réducteur.

Elle est sensible à la chaleur (lors de la cuisson excessive et prolongée des aliments en contenant), à la lumière (on conseille de conserver les fruits et légumes, source principale de vitamine C (tableau II et III) dans un endroit sec, frais et à l'abri de la lumière), et à l'oxygène (lors du stockage des aliments).

➤ Rôles (96) (46) (41) (2) (76) (106)

Description des différents rôles de la vitamine C :

- Restauration des tissus (par le collagène) et protection de la paroi des vaisseaux sanguins
- Amélioration des fonctions cérébrales (attention et cognition)
- Renforcement du système immunitaire contre les infections virales et bactériennes
- Augmentation de l'absorption du fer
- Inactivation et réduction de l'effet des toxiques (monoxyde de carbone, dioxyde de soufre, élimination des métaux lourds ; mercure, plomb, cadmium, etc.)
- Régulation du métabolisme des lipides
- Amélioration de l'état des os, du cartilage et du tissu conjonctif (par le collagène)
- Action antioxydante (figure 2): par ses propriétés réductrices (est un donneur d'électrons).

Certaines propriétés sont mises en avant en cancérologie:

- protection des mutations induites par la chimiothérapie après une supplémentation quotidienne de 1g de vitamine C.
- renforcement des défenses immunitaires et de la résistance aux infections :
 - augmentation de la mobilité des polynucléaires neutrophiles (1,5 à 2 g/jour)
 - augmentation de la capacité de phagocytose
 - augmentation de la production d'IgM, anticorps de la première ligne de défense
 - augmentation de la production d'interféron, signal d'alerte des systèmes de défense activant les macrophages.
 - amélioration des fonctions des lymphocytes T et B.
- augmentation de la résistance de l'hôte face à la progression de la tumeur :
 - participe à la neutralisation des carcinogènes
 - favorise l'encapsulation de la tumeur par le collagène
- action angiostatique (bloque la vascularisation qui alimente la tumeur).
- elle réduit les risques d'avoir une proctite induite par la radiothérapie lors d'un cancer de la prostate ou du col de l'utérus.

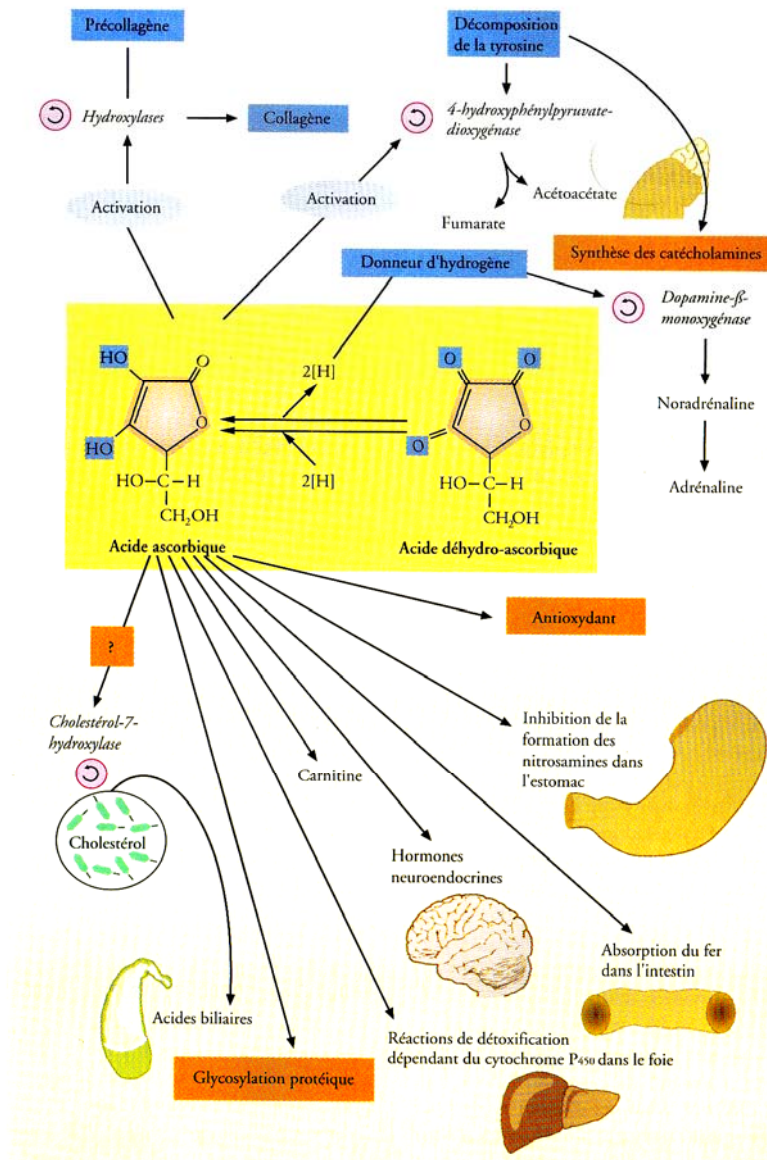


Figure 2 : Chimie et fonction de la vitamine C (5)

Une carence en vitamine C se traduit par l'apparition du scorbut, qui se caractérise par des hémorragies, des troubles de l'ossification, des altérations et des saignements au niveau des gencives, une fatigue importante, et une baisse de l'immunité augmentant la sensibilité aux infections. Néanmoins, des carences modérées subsistent, elles sont responsables d'une perte d'appétit, d'un amaigrissement et d'une grande fatigue.

Dans le cas d'un surdosage (ou hypervitaminose), la vitamine C présente un risque faible de toxicité (toxicité rénale), hémolyse).

➤ Apports nutritionnels conseillés ou ANC (tableaux I, II et III) (91)

Ces apports définissent les quantités de nutriments essentiels qui couvrent les besoins journaliers en un nutriment donné pour une population normale. Il est à noter que ces ANC permettent de prévenir les déficiences d'apport en nutriments, sans apporter de bénéfice.

Ces ANC prennent en compte les pouvoirs antiscorbutiques et antioxydants, pour une personne « saine ». En effet, les besoins en vitamine C sont augmentés lors de certaines pathologies (fracture, infections, ou encore cancer), mais aussi par le mode de vie (activité physique intense, consommation excessive d'alcool, tabagisme).

Une supplémentation à hauteur de 20% de vitamine C est conseillée chez le fumeur de plus de 10 cigarettes par jour pour limiter les effets du stress oxydant lié au tabac.

Les Apports Journaliers Recommandés pour la vitamine C sont de 60 mg.

Tranche d'âge	Apports conseillés (mg/jour)
Nourrissons	50
Enfants 1-3 ans	60
Enfants 4-6 ans	75
Enfants 7-9 ans	90
Enfants 10-12 ans	100
Adolescents 13-19 ans	110
Adultes 20-60 ans	110
Femmes enceintes	120
Femmes allaitantes	130
Personnes âgées	120

Tableau I (5)

Produits	mg/100 g
cassis, persil frais, poivron rouge	160-200
poivron vert, radis noir	100-150
kiwi, poivron vert	70-100
fraise, litchi, cresson, ciboulette fraîche	60-70
orange et jus frais, citron, chou fleur, chou rouge	50-60
oseille, mangue, groseille, citron vert, clémentine, mandarine, épinard	40-50
pamplemousse et jus frais, mâche, jus de citron ou citron vert frais, laitue, cerfeuil, ail, mûre noire	30-40
melon, fruit de la passion, nectarine, mûre, framboise, myrtille, jus d'orange ou de pamplemousse à base de concentré, jus de citron pasteurisé, radis, courgette	20-30

Tableau II (5)

Produits	mg/100 g
poivron rouge	100-150
poivron vert	70-100
chou de Bruxelles, brocoli, ris de veau	50-60
chou fleur, chou rouge, oseille, soupe aux légumes	30-40
chou vert, ratatouille niçoise, foie de veau, foie de génisse	20-30

Tableaux I, II et III: Apports nutritionnels conseillés pour la population française et sources alimentaires de vitamine C. (5)

1.1.2 La vitamine E

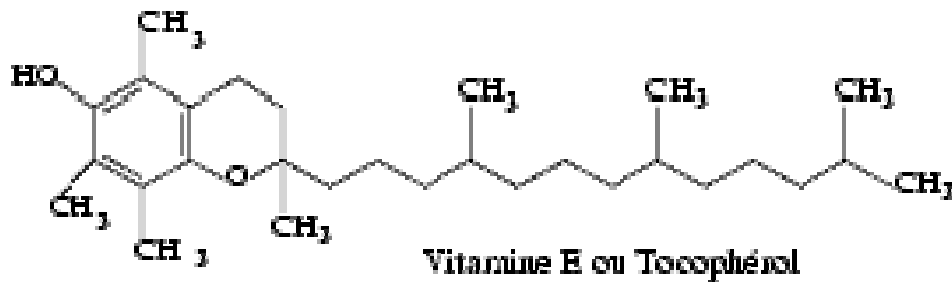


Figure 3 : Structure de la vitamine E (112)

➤ Nature (113) (106)

La vitamine E (figure 3) est le terme générique qui désigne les différents tocophérols et tocotriénols. Elle appartient aux vitamines liposolubles (comme les vitamines A, D et K). Cela implique que pour être absorbée au niveau intestinal (sources alimentaires tableau V), l'alimentation doit contenir des lipides. Contrairement à la vitamine C, la vitamine E est peu sensible à la chaleur et à la lumière. De plus, la carence en vitamine E n'entraîne pas de symptôme spécifique. Des troubles neurologiques et musculaires ont été observés suite à une carence en vitamine E. Chez les prématurés, un manque de vitamine E peut être à l'origine d'une anémie hémolytique et peut augmenter le risque d'atteinte rétinienne.

La vitamine E est toxique au dessus de 800 mg par jour. A cette dose, elle peut provoquer des hémorragies.

➤ Rôles (98) (113)

- Rôle d'antioxydant (figure 4):
 - Arrête les chaînes radicalaires
 - Piège l'oxygène singulet
 - Réagit avec les oxydes d'azote
 - Protège de l'oxydation certains éléments nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme ; les acides gras essentiels, les membranes cellulaires, ainsi que la vitamine C et la vitamine A de l'oxydation.

- Améliore la résistance des globules rouges en évitant leur fragilité excessive et leur destruction (lors de l'hémolyse).
- Permet d'éviter l'agrégation excessive des plaquettes sanguines, qui peut entraîner une thrombose
- Action hypocholestérolémiant (augmentation du HDL et diminution du LDL)
- Prévention des maladies cardio-vasculaires (notamment de l'athérosclérose)

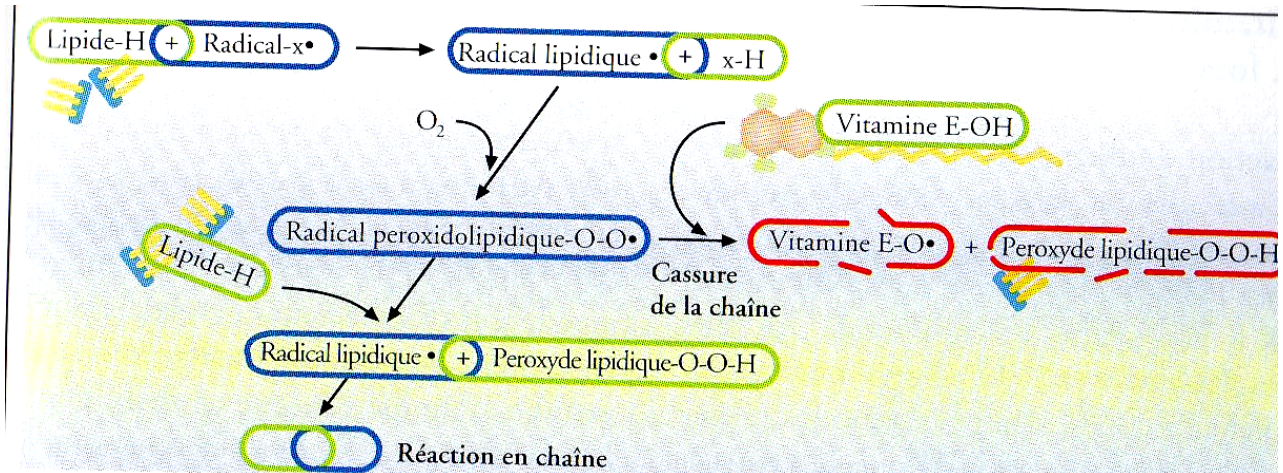


Figure 4 : Effets antioxydants de la vitamine E (5)

Propriétés mises en avant lors d'une association vitamine E-traitement anticancéreux : (59) (28) (15) (65) (88) (52) (46)

- elle réduit les douleurs
- prolonge la durée de survie en association avec des acides gras polyinsaturés (n-3)
- réduit la fibrose due aux rayons lors des radiothérapies
- diminue le risque de mycoses buccales dues aux chimiothérapies.
- elle diminue la toxicité cardiaque de la doxorubicine.
- elle diminue l'ototoxicité induite par la prise de cisplatine
- elle réduit les risques d'avoir une proctite induite par la radiothérapie lors d'un cancer de la prostate ou du col de l'utérus

➤ Apports nutritionnels conseillés (Tableaux IV et V)

L'Unité Internationale (UI) correspond à 1 mg d'acétate d'alpha-tocophérol (forme synthétique qui est la forme galénique).

Un α -tocophérol équivalent (TE) correspond à 1 mg de d- α -tocophérol (forme naturelle plus active que la forme dl). Les équivalences sont les suivantes :

$$1 \text{ TE} = 1,49 \text{ UI} \quad 1 \text{ UI} = 0,67 \text{ TE}$$

	UI/jour	TE/jour
Nourrissons	4	3
Enfants (1 – 3 ans)	7	5
Enfants (4 – 9 ans)	10	7
Enfants (10 – 12 ans)	15	10
Adultes	18	12
Grossesse	18	12

Tableau IV : ANC en vitamine E par jour et en fonction de l'âge (98)

Aliments riches en vitamine E (en milligrammes pour 100 g)	
Huile de germe de blé	150 - 500
Huile de soja	144
huile de tournesol	57
Margarine au tournesol	43
Huile de colza	25
Huile d'arachide	15 - 30
Huile d'olive	15 - 20
Chocolat	5.3
Jaune d'œuf	3

Tableau V : Sources alimentaires en vitamine E (98)

1.1.3 Caroténoïdes et vitamine A

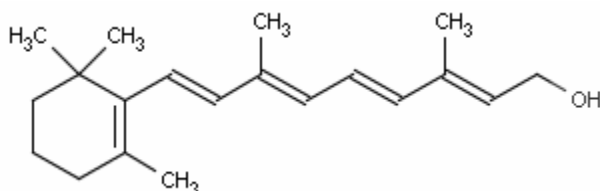


Figure 5 : Structure chimique de la vitamine A (116)

➤ Nature (92) (112)

La vitamine A (figure 5) existe sous forme :

- de rétinol et de ses esters, exclusivement présents dans les produits animaux,
- de caroténoïdes provitaminiques majoritairement d'origine végétale.

On regroupe sous l'appellation « vitamine A » : tous les composés naturels qui présentent des caractéristiques biologiques semblables à celles du rétinol. Le rétinol est le précurseur principal de la vitamine A active, il est aussi l'élément principal de cette famille.

Les caroténoïdes sont les pigments qui colorent les végétaux en orange. Quelques uns (parmi les 700 caractérisés) sont des précurseurs de la vitamine A : le β -carotène, l' α -carotène, la β -cryptoxanthine.

L'activité vitaminique A de ces composés s'exprime par rapport à celle du rétinol selon un système équivalent rétinol (ER) ; chez l'homme, 6 mg de β -carotène ont la même activité que 1 mg de rétinol. Les composés de cette famille sont sensibles à l'air (qui les oxyde), à la lumière et à la chaleur.

➤ Rôles de la vitamine A (115) (92) (105)

La vitamine A joue un rôle important dans

- La vision : les cellules en bâtonnet de la rétine contiennent un dérivé du rétinol, le rétinol.
- La croissance : une carence peut amener à une perte d'appétit, une perte de poids et un arrêt de croissance.

- Le développement de la peau et des muqueuses (sécheresse cutanée et des muqueuses, altérations et lésions de la peau)
- Le système immunitaire ; la vitamine A a un rôle anti-infectieux. Une carence en vitamine A se manifeste par une baisse de compétence des cellules immunitaires : lymphocytes T principalement.
- Possède des propriétés antioxydantes (figure 6):
 - o elle neutralise l'oxygène singulet
 - o réagit avec les radicaux libres
 - o arrête les chaînes de peroxydation
 - o régénère la vitamine E sous sa forme active.

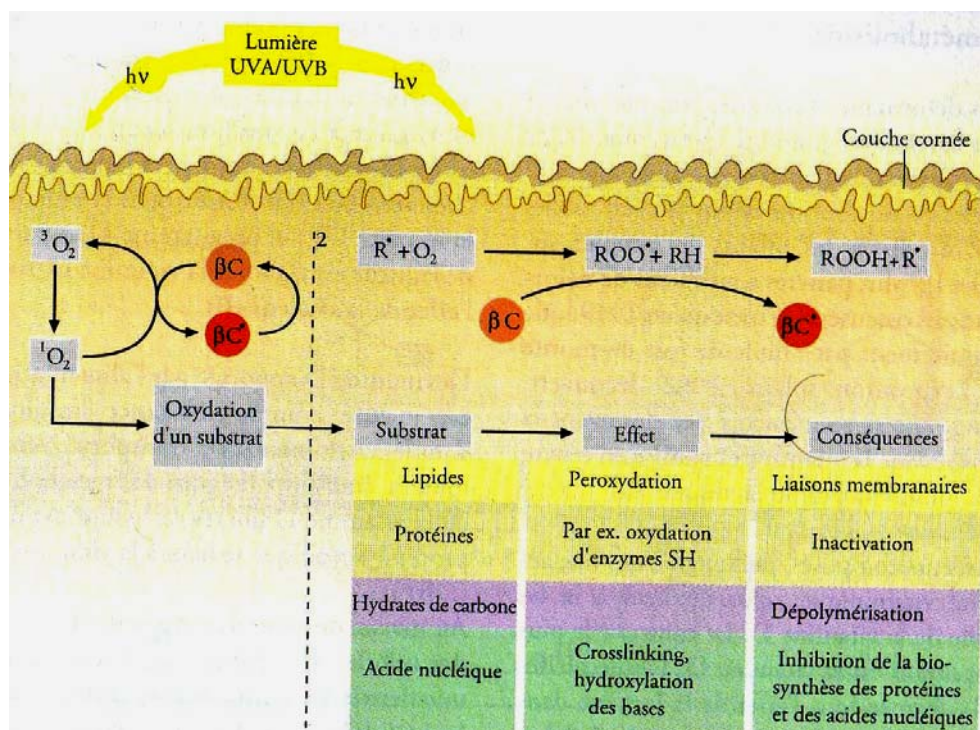


Figure 6: Effets antioxydants du bêta-carotène (5)

Des effets toxiques peuvent apparaître lors d'apports trop importants en vitamine A, dès 30 000 µg ER par jour chez l'adulte, et 3600 ER chez l'enfant par jour, et ce pendant plusieurs mois. On parle alors d'hypervitaminose A chronique.

Lors de prises supérieures à 150 000 UI (5×10^6 µg ER, ou 30 000 mg de bêta-carotène) chez l'enfant et de 1 000 000 UI ($33,3 \times 10^6$ µg ER, ou environ 20000 mg de bêta-carotène) chez l'adulte, l'hypervitaminose A est aiguë.

Les conséquences de cette hypervitaminose A seront :

- perte d'appétit
- peau irritée et sèche
- perte des cheveux
- nausées et vomissements
- troubles neurologiques (maux de tête, irritabilité, confusion, convulsions)
- douleurs osseuses et articulaires (arrêt de la croissance)
- douleurs musculaires
- troubles hépatiques (hypertension portale, cirrhose).

A noter cependant qu'un excès de vitamine A pendant la grossesse, induit des malformations chez le fœtus. Par mesure de prudence, il est recommandé de ne pas dépasser 3000 ER (soit 18 mg de bêta-carotène) par jour chez la femme enceinte (tableaux VI, VII et VIII).

Un des facteurs de risque d'une carence en vitamine A est le régime sévère.

➤ ANC (tableaux VI, VII, VIII)

Tranche d'âge	Apports conseillés (µg ER/jour)*
Nourrissons	350
Enfants 1-3 ans	400
Enfants 4-6 ans	450
Enfants 7-9 ans	500
Enfants 10-12 ans	550
Adolescents 13-15 ans	700
Adolescentes 13-15 ans	600
Adolescents 16-19 ans et hommes adultes	800
Adolescentes 16-19 ans et femmes adultes	600
Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	700
Femmes allaitantes	950

Tableau VI : Apports nutritionnels conseillés en vitamine A pour la population française (92)

* ER : équivalent rétinol ; 6 µg de β-carotène ont la même activité vitaminique que 1 µg de rétinol soit 1 µg ER.

Produits	Rétinol (µg/100 g)	β -carotène (µg/100 g)	Vitamine A totale (µg ER/100 g)
Produit animaux			
huile de foie de morue	20000-25000		20000-25000
Foie	10000-15000	1250-1500	10200-15250
pâtés de foie	4000-4500		4000-4500
foie gras, poissons gras (anguille, thon rouge)	900-1000		900-1000
Beurre	700-800	500-750	780-925
jaune d'œuf, caviar	500-600		500-600
rognon de bœuf, parmesan, roquefort, fromage de chèvre	300-400		300-400
rognons de veau et d'agneau, œuf entier, anchois, camembert, brie, gouda, reblochon, comté, beaufort, edam, emmenthal, crème fraîche, lait entier en poudre	200-300		200-300

Tableau VII : Sources alimentaires (animales) de vitamine A (92)

Produits	Rétinol (µg/100 g)	β -carotène (µg/100 g)	Vitamine A totale (µg ER/100 g)
Produits végétaux			
carotte (crue, jus)		11500-12000	1920-2000
carotte cuite, pissenlit		8000-9000	1330-1500
carotte en conserve, persil frais		6000-7000	1000-1170
cerfeuil frais		5000-6000	830-1000
abricot sec, bette, épinard, potiron, mâche		4000-5000	670-830
mangue, fenouil, ciboulette, poivron rouge		3000-4000	500-670
cresson, nectar d'abricot, oseille		2000-3000	330-500
melon, abricot, kaki, céleri, poivrons vert et jaune, macédoine, laitue, chicorée frisée, fruit de la passion (jus frais), sauce tomate		1000-2000	170-330
papaye, cornichon, tomate, pruneau sec, asperge, ratatouille niçoise, abricot en sirop, margarine (maïs ou tournesol)		500-1000	80-170

Tableau VIII: Sources alimentaires (végétales) de vitamine A (92)

1.1.4 Le sélénium

➤ Nature (109)

Le sélénium est un oligo-élément indispensable à l'organisme humain. Il est présent à l'état de traces dans les aliments. On utilise différentes techniques pour en mesurer la teneur dans l'organisme, notamment l'analyse du sang et des cheveux, mais dans plusieurs études épidémiologiques, les chercheurs ont plutôt analysé à cet effet les ongles des sujets, cette méthode étant considérée comme plus fiable pour évaluer l'apport en sélénium à long terme.

➤ Rôles du Sélénium (95)

Comme la plupart des oligo-éléments, le sélénium joue un rôle clé dans l'ensemble de l'organisme.

- il a un effet antioxydant (figure 7)
 - o augmente l'activité des enzymes de détoxification (il permet à l'organisme de synthétiser la glutathion peroxydase, vue au paragraphe 1.2.5.1, ainsi, il protège les cellules des phénomènes de division, ou encore du vieillissement cellulaire
 - o maintient le pool actif de vitamine C
 - o agirait avec la vitamine E contre les radicaux libres
- il stimule le système immunitaire et la glande thyroïde.
- aurait un rôle dans la prévention des maladies cardio-vasculaires
- rôle au niveau de la peau, des cheveux et des yeux
- lutte contre la thrombose
- agit au niveau de l'intégrité des spermatozoïdes et du métabolisme de la testostérone
- intervient dans la synthèse des cellules nerveuses; sa carence peut provoquer une dépression, de la fatigue, de l'anxiété...
- antifongique, antipelliculaire et régulateur de la séborrhée du cuir chevelu en usage externe.

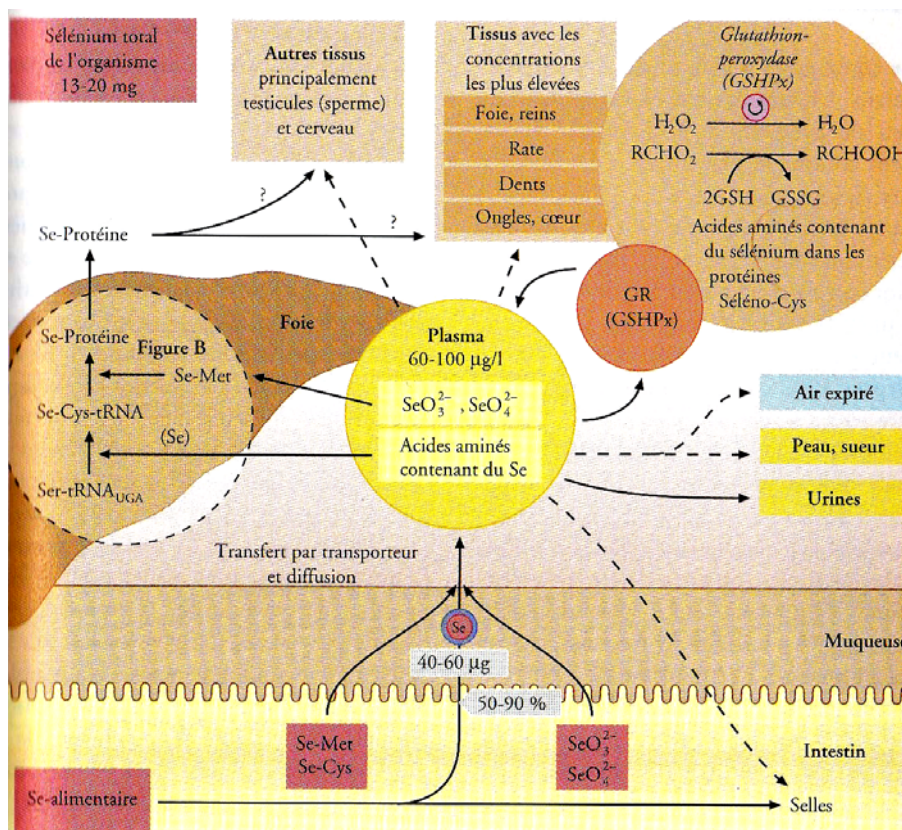


Figure 7 : Métabolisme et effets antioxydants du sélénium (5)

Cependant, à forte dose (tableaux IX et X), le sélénium peut être toxique. Les symptômes d'un surdosage sont :

- perte des poils, des ongles et des dents
- dermatite
- léthargie et paralysie progressive.
- fièvre
- augmentation du taux respiratoire et capillaire,
- gastro-entérite
- myélite (inflammation de la moelle épinière)
- anorexie.

➤ ANC

Apports nutritionnels conseillés en sélénium

Âge	(µg/jour)
De 0 à 6 mois	15 µg*
De 7 à 12 mois	20 µg*
De 1 à 3 ans	20 µg
De 4 à 8 ans	30 µg
De 9 à 13 ans	40 µg
14 ans et plus	55 µg
Femmes enceintes	60 µg
Femmes qui allaitent	70 µg

Tableau IX : Apports nutritionnels recommandés en Sélénium (109)

* En l'absence de données scientifiques suffisantes, les autorités ont fixé, non pas un apport nutritionnel recommandé (ANR), mais un apport suffisant (AS).

Aliments	Portions	Sélénium
Noix du Brésil, déshydratées	14 g (3-4 noix)	271 µg
Huîtres du Pacifique, crues ou cuites à la vapeur	100 g (2-4 moyennes)	77-154 µg
Thon, en conserve	100 g	60-80 µg
Abats de dinde ou de poulet, braisés	100 g	58-60 µg
Hareng de l'Atlantique, mariné	100 g	59 µg
Palourdes, en conserve	100 g (13 moyennes)	49 µg
Champignons shiitakes, séchés	10 champignons (36 g)	49 µg
Côtelettes de porc, cuites	100 g	48 µg
Thon, flétan, morue, sébaste, plie, espadon, saumon, cuits au four ou grillés	100 g	40-47 µg
Crabe ou homard, cuits à la vapeur ou bouillis	100 g	32-45 µg
Saumon, cuit au four ou en conserve	100 g	38-43 µg
Dinde, viande brune, rôtie	100 g	41 µg
Crevettes, crues ou cuites	100 g	38-40 µg
Boeuf, extérieur de ronde, braisé	100 g	39 µg
Agneau, épaule, braisé	100 g	37 µg
Canard domestique, rôti	100 g	23 µg
Jambon régulier (11 % MG), rôti	100 g	20 µg
Oeuf poché	1 gros	16 µg
Pain de blé entier	1 tranche (34 g)	12 µg
Riz brun à grain long, cuit	125 ml (1/2 tasse)	10 µg

Tableau X : Sources alimentaires de Sélénium (109)

1.1.5 Le zinc

➤ Nature (101) (110)

Le rôle des oligo-éléments est essentiel, en particulier celui du zinc. En effet, il est indispensable aux organes vitaux chez l'homme et l'animal. Il a un rôle dans de nombreux métabolismes, tout particulièrement en intervenant dans le fonctionnement et/ou la structure des systèmes enzymatiques protéiques et vitaminiques.

Il est présent au niveau intracellulaire, notamment dans les glandes surrénales, la peau, certaines parties du cerveau, le pancréas, les membranes de l'œil, la prostate et le sperme. Il serait impliqué dans plus d'une centaine de processus enzymatiques vitaux dans l'organisme.

Certains groupes de personnes sont plus susceptibles que d'autres d'être carencés. Parmi eux, on trouve :

- les alcooliques
- les diabétiques
- les personnes souffrant de troubles rénaux ou de l'absorption digestive (maladie de Crohn par exemple)

Une carence en zinc (fréquente dans les pays en voie de développement) se caractérise par

- une diminution des fonctions immunitaires (infections fréquentes et blessures qui guérissent mal)
- un retard de croissance
- des troubles de l'odorat et du goût
- une diminution de la fertilité masculine
- l'apparition de dermatites
- une diarrhée
- une perte de poids
- un état dépressif
- un état irritable
- une apathie.

➤ Rôles du zinc

Le zinc :

- est un cofacteur enzymatique : action au niveau des métabolismes des lipides, glucides, protéines, acides nucléiques, qui régulent de très nombreuses fonctions comme le renouvellement cellulaire (on comprend alors le rôle de tout excès ou déficit), la croissance, ou encore l'activité cérébrale.
- protégerait les fonctions thiols (R-SH) des protéines de l'oxydation : action antioxydante
- un cofacteur hormonal
- il participe à la défense immunitaire de l'organisme
- il a une action antioxydante (il intervient dans la superoxyde dismutase CuZn).
- a un rôle au niveau de la vision (vision des couleurs, et intégrité du nerf optique).
- il intervient dans le contrôle de la voie de signalisation p53.

➤ ANC (Tableau XI et XII)

Apports nutritionnels conseillés en zinc

de 0 à 6 mois	2 mg (apport suffisant)
de 7 à 12 mois	3 mg
de 1 à 3 ans	3 mg
de 4 à 8 ans	5 mg
de 9 à 13 ans	8 mg
de 14 à 18 ans	11 mg (garçons) 9 mg (filles)
19 ans et plus	11 mg (hommes) 8 mg (femmes)
Femmes enceintes	12 mg (18 ans et moins) 11 mg (19 ans et plus)
Femmes qui allaitent	13 mg (18 ans et moins) 12 mg (19 ans et plus)

Tableau XI: Apports nutritionnels recommandés en Zinc (110)

Aliments	Portions	Zinc
-----------------	-----------------	-------------

Huîtres du Pacifique, crues ou cuites à la vapeur	100 g (2-4 moyennes)	16-33 mg
Germe de blé brut	60 ml (30 g)	12 mg
Foie de veau, sauté ou braisé	100 g	9-12 mg
Boeuf, épaule, flanc ou surlonge, braisé	100 g	7-11 mg
Épaule de veau de grain, maigre et gras, rôti	100 g	8-9 mg
Jarret ou épaule d'agneau, braisé	100 g	8 mg
Crabe, cuit à la vapeur ou bouilli	100 g	4-8 mg
Langoustes, bouillies ou cuites à la vapeur	100 g	7 mg
Foie de boeuf ou de porc, sauté ou braisé	100 g	6-7 mg
Épaule de porc, braisée ou rôtie	100 g	4-5 mg
Boeuf haché maigre, 17 % MG, grillé	100 g	5 mg
Agneau maigre, rôti	100 g	5 mg
Graines de sésame, déshydratées ou grillées	60 ml (1/4 tasse)	3 mg
Beurre de sésame, tahini, graines non rôties	30 ml (2 c. à table)	3 mg
Palourdes, en conserve	100 g (13 moyennes)	3 mg
Homard, cuit à la vapeur	100 g	3 mg
Poulet, viande brune, bouilli	100 g	3 mg
Champignons shiitakes, séchés	10 champignons (36 g)	3 mg
Légumineuses, cuites	250 ml (1 tasse)	2-3 mg
Graines de citrouille et de courge, entières, rôties ou déshydratées	60 ml (1/4 tasse)	2-3 mg

Tableau XII : Sources alimentaires de Zinc (110)

Donc, tous ces micronutriments présents dans notre alimentation jouent un rôle essentiel dans la maîtrise des « agressions » cellulaires (figure 8), en tant qu'éléments réactifs faisant partie intégrante des systèmes protecteurs de la cellule (tableau XIII).

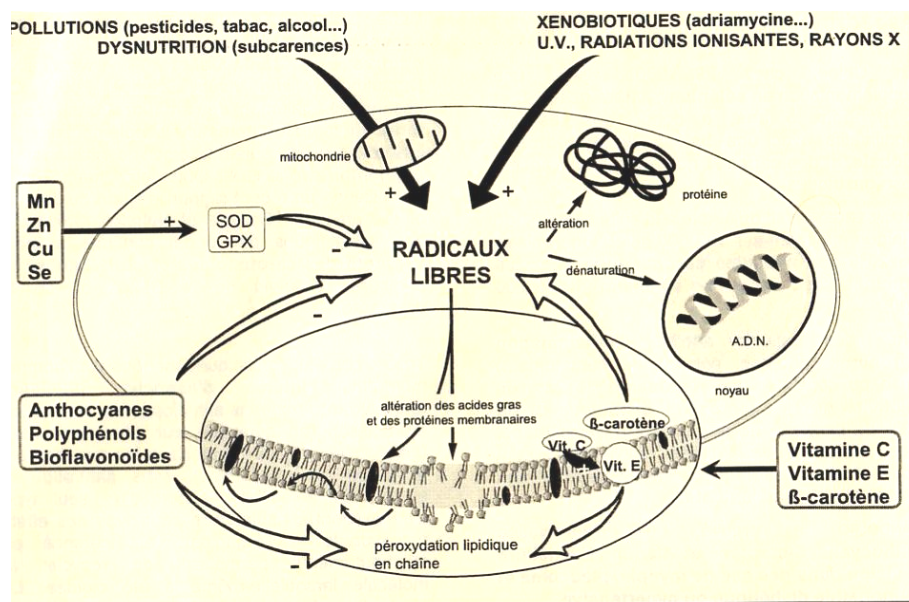


Figure 8 : Action antioxydante des vitamines et oligoéléments au niveau cellulaire (81)

Effets directs sur constituants ou circulants	Principaux effets antioxydants					
Vitamine E Vitamine C Caroténoïdes Polyphénols Sulfure d'allyle	Zn	Se	Mn	Cu	vitamines groupe B	acides aminés
		Se-GPX	SOD Mn		- Glutathion réductase - Métabolisme CH ₃	
	- SOD Cu-Zn - Protection fonctions SH - Compétition avec Fe			SOD Cu-Zn		Glutathion

Tableau XIII : Effets antioxydants des constituants de l'alimentation (21)

Il paraît nécessaire de revenir sur le mécanisme de la cancérogenèse, afin de comprendre au mieux l'implication de ces antioxydants dans les mécanismes protecteurs contre le cancer.

2. Cancérogenèse (24)

Le cancer est une des principales causes de mortalité de la population vivant dans les pays industrialisés. Un cancer est dû à une prolifération incontrôlée de cellules, qui, de ce fait, se multiplient de façon excessive, provoquant l'apparition d'une tumeur, et pouvant ensuite se disséminer dans l'organisme.

2.1 Rappel : fonctionnement « normal » des cellules de l'organisme.

2.1.1 Différenciation et renouvellement cellulaires (103)

Les organismes vivants sont constitués de nombreuses cellules très différentes les unes des autres. On distingue les cellules « souches », qui sont non-différenciées, et les cellules « différenciées », spécialisées pour remplir une fonction particulière, comme par exemple les cellules de la peau, des muqueuses, des poumons ou du sang. Les cellules souches sont des cellules capables de se diviser, et de donner naissance à deux cellules-filles différentes : une identique à elle-même et l'autre qui va se différencier.

Dans un même tissu, il existe un ou plusieurs types cellulaires. Durant le développement embryonnaire, les différents types cellulaires sont déterminés à un moment et à un endroit définis. Lors de la période de croissance qui suit cette différenciation, les cellules vont se multiplier. Cette croissance s'arrête lorsque l'organisme humain est adulte.

La prolifération cellulaire ne s'arrête pas pour autant ; la majorité des cellules ayant une vie courte, elles doivent se diviser pour se renouveler. Les cellules qui se divisent transmettent leurs

caractéristiques à leurs cellules « filles ». En se divisant, une cellule différenciée donne naissance à deux cellules-filles ayant les mêmes caractéristiques.

Comme on l'a vu précédemment, le renouvellement peut également se faire à partir d'une cellule souche, qui n'est pas différenciée et donne une cellule souche « fille » et une cellule qui se différencie (figure 9).

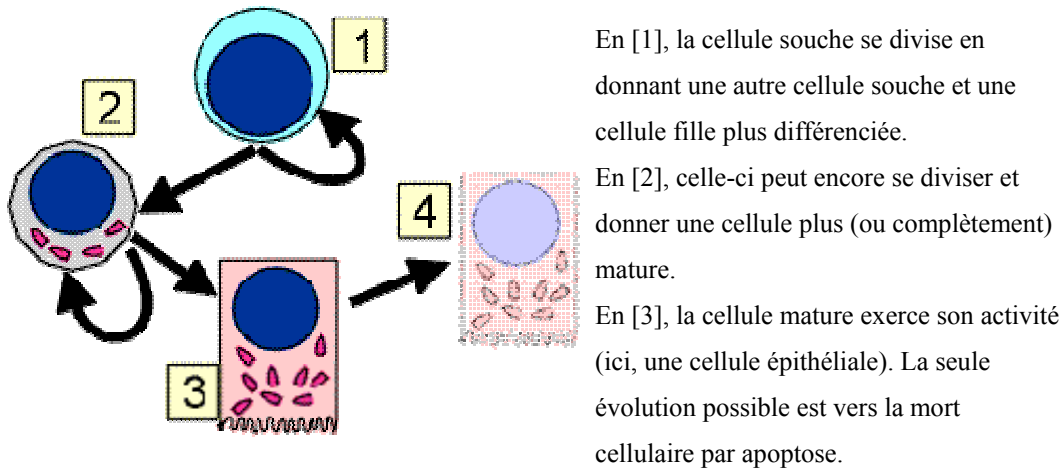


Figure 9 : Notion de cellule souche et de différenciation (93)

Le renouvellement des cellules varie selon les tissus, et en fonction des besoins de l'organisme, ce qui permet à un organe de garder une taille constante. Ainsi, à la suite d'une agression externe entraînant la lésion d'un tissu, le nombre de cellules filles augmentera, et inversement s'il n'y a pas de besoin particulier en cellules filles.

Il existe un équilibre entre le renouvellement, par prolifération, et la destruction des cellules par le mécanisme d'apoptose, ou mort cellulaire programmée (figure 10). En effet, toutes les cellules

normales sont génétiquement programmées pour être détruites. Ce mécanisme de mort cellulaire fait partie des systèmes de contrôle de la prolifération cellulaire, et permet la mort des cellules.

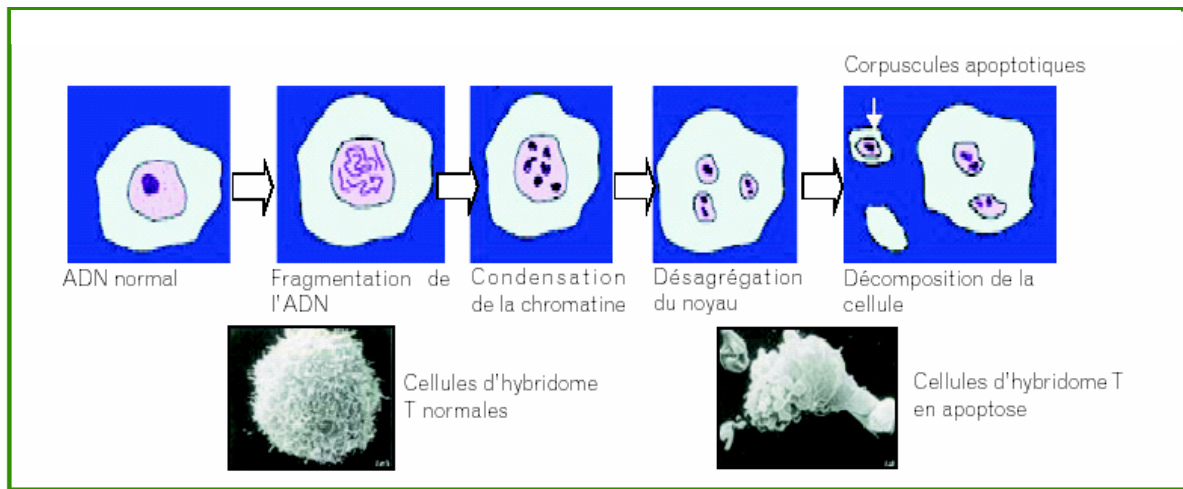


Figure 10 : Modifications morphologiques des cellules au cours de l'apoptose (117)

Pour certains tissus, le renouvellement peut être permanent (à un taux variable) selon les stimuli externes (facteurs de croissance par exemple), comme c'est le cas pour les cellules de la moelle osseuse. L'activation des cellules par des facteurs de croissance peut entraîner la division, la croissance, ou la survie de ces cellules.

Cependant, lorsque le renouvellement de cellules se fait à partir de cellules souches, on observe de grandes variations, or, elles sont indispensables aux cellules incapables de se diviser à l'état différencié. Prenons le cas des globules rouges, ils n'ont pas de noyau, ils sont donc incapables de se diviser pour assurer leur renouvellement. Ils doivent donc proliférer à partir d'un stade de différenciation moins avancé, où les cellules sont encore capables de se diviser. Afin que le nombre de globules rouges reste constant, leur renouvellement par les cellules souches doit être rapide.

La prolifération est nécessaire à la survie des cellules. Des facteurs vont la réguler, c'est à dire accélérer ou ralentir la division cellulaire, pour que le nombre de cellules reste constant. La vitesse de prolifération varie selon le type cellulaire.

2.1.2 Dérèglements de la prolifération cellulaire (103)

Lorsque la croissance cellulaire (étape précédant la division) n'est plus contrôlée, on observe :

- une division cellulaire dont le rythme est anormalement élevé.
- une dédifférenciation et une multiplication active des cellules différenciées, normalement incapables de se multiplier.

Il se développe alors une tumeur. On parle de cellules transformées. Les principales caractéristiques de ces cellules transformées :

- prolifération anormale (dans des conditions où la croissance des cellules normales cesse)
- diminution des besoins en facteurs de croissance, nécessaires pour stimuler la croissance et la prolifération.
- incapacité d'arrêter leur croissance (même lorsque le milieu ne contient plus les éléments nécessaires ; elles meurent en essayant de se diviser)
- n'ont plus besoin d'un ancrage cellulaire pour proliférer.

Ces dérèglements de la prolifération cellulaire sont liés à des modifications aboutissant au déséquilibre de la balance prolifération/apoptose : soit les cellules ne répondent plus aux facteurs de mort cellulaire programmée, soit le niveau d'expression de facteurs antiapoptotiques augmente, échappant ainsi à leur mort programmée.

2.1.3 Contrôle de la prolifération cellulaire (117)

Plusieurs mécanismes interviennent dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Notamment, lors de la réplication des gènes intervenant pendant la mitose. Ainsi, les cellules filles dont les gènes ne sont pas identiques à ceux de la cellule dont elles sont issues, sont éliminées par un phénomène d'apoptose. Lors de la prolifération cellulaire, les gènes suppresseurs de tumeur jouent un rôle primordial, parmi ces gènes, on trouve la protéine p53, qui assure le maintien de l'intégrité de l'ADN. Elle est ainsi capable d'arrêter le cycle cellulaire dès lors qu'une cellule comporte un ADN endommagé, afin de lui permettre d'entreprendre la réparation de son matériel génétique avant toute nouvelle réplication. En cas de dégâts cellulaires trop importants, la protéine p53 déclenchera alors la mise à mort de la cellule par apoptose (figure 11).

Une activité non contrôlée de l'apoptose peut s'avérer néfaste pour l'organisme car elle conduirait alors à la destruction de cellules saines. Il existe un système de régulation équilibré entre les facteurs de contrôle de l'apoptose et ceux intervenant sur les voies de prolifération, tels que le facteur de transcription NFκB et le facteur AP-1 (protéine d'activation 1). L'activation de ces éléments est régulée par les espèces réactives de l'oxygène. Aussi, si un nombre trop grand de radicaux libres de l'oxygène est produit, ces facteurs NFκB et AP-1 seront surexprimés, ce qui conduira à une prolifération anormale des cellules.

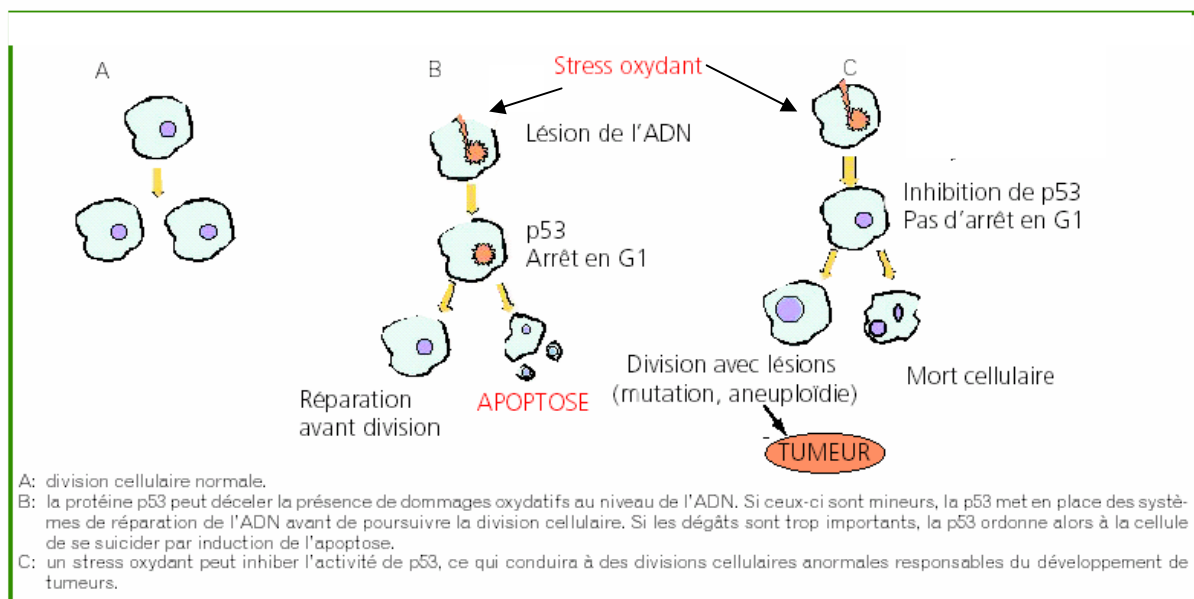


Figure 11: Rôle de la p53 dans le contrôle de la prolifération cellulaire (103)

Parmi les systèmes antioxydants qui seront abordés dans le paragraphe 1.2.5, on trouve le glutathion (GSH). Le glutathion semble avoir un rôle dans la régulation de l'expression des protéines impliquées dans le processus de l'apoptose. Un stress oxydant et la diminution du GSH intracellulaire qui en découle, vont provoquer, entre autre, l'activation du facteur de transcription NFκB (et AP-1). Les facteurs de transcription activés migrent du cytoplasme vers le noyau et activent des gènes codant pour des protéines antiapoptotiques. Les antioxydants ont donc un rôle important dans la modulation de l'apoptose.

2.2 Mécanismes impliqués dans la cancérogenèse.

Les mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogenèse sont des modulations génétiques et épigénétiques qui aboutissent à la genèse de cellules cancéreuses. Les modulations épigénétiques sont des modifications au niveau du contrôle de l'expression des gènes (méthylation des gènes, acétylation des histones), pouvant aboutir à l'activation de gènes oncogènes ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur.

2.2.1 Proto-oncogènes et oncogènes (103)

Un proto-oncogène est un gène cellulaire capable de devenir oncogène après activation, et ainsi de participer au processus de dégénérescence maligne.

Cette activation peut être la conséquence de mutations occasionnées par des agents de l'environnement (rayons X ou ultraviolets, produits chimiques cancérogènes). Ces proto-oncogènes, activés en oncogènes, acquièrent ainsi le pouvoir de transformer une cellule normale en cellule maligne, et de stimuler la prolifération cellulaire.

Il existe donc une situation d'équilibre (figure 12) entre l'état de proto-oncogène et le passage à l'état d'oncogène.

Cet équilibre est sous l'influence des facteurs génétiques et épigénétiques, avec des mécanismes protecteurs, tels que les gènes suppresseurs de tumeur, et des mécanismes activateurs, comme l'activation des proto-oncogènes provoquant leur transformation en oncogènes.

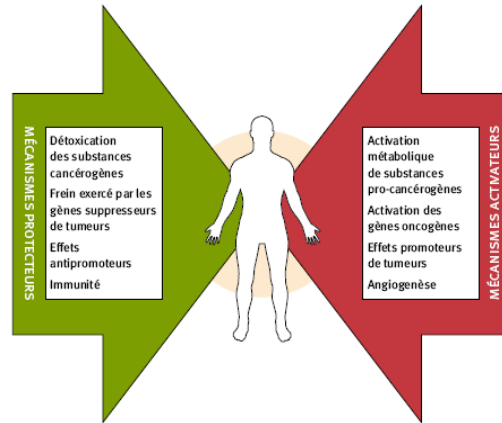


Figure 12 : Les mécanismes activateurs et protecteurs impliqués dans le processus de la cancérogenèse (105)

2.2.2 Altérations génétiques

Des mutations au niveau des gènes qui contrôlent le cycle cellulaire, ou qui contrôlent les mécanismes d'apoptose, ont clairement été impliquées dans l'apparition des néoplasies.

➤ Les modifications épigénétiques

Ce sont des modifications au niveau du contrôle de l'expression des gènes. Elles sont à l'origine de la transformation d'une cellule « normale » en une cellule « transformée », pouvant devenir par la suite une cellule « cancéreuse ». Parmi celles-ci, on peut citer la méthylation (ajout d'un CH₃) de l'ADN.

➤ Les modifications génétiques

Ce sont des modifications de la séquence d'ADN. Ces modifications peuvent se faire par :

- mutation de gènes
- délétion de gènes
- translocation de gènes
- ajout de gènes.

Il existe également des phénomènes d'instabilité ou de polymorphisme génétiques.

Pour qu'une tumeur se forme, il faut que le système immunitaire ait échoué quant à l'élimination des cellules potentiellement dangereuses, dont l'ADN a été modifié.

2.3 Etapes de la cancérogenèse (105)

La cancérogenèse est un processus multiphasique. Ces différentes phases (figure 13) sont :

- **l'initiation**, qui correspond à la première altération du patrimoine génétique d'une cellule normale (génotoxicité).
- **la promotion tumorale**, qui est une phase assez longue, au cours de laquelle des événements non génotoxiques vont favoriser la prolifération de la cellule initiée, qui va alors être à l'origine d'un clone (lésion précancéreuse), puis d'une tumeur bénigne.
- **la progression tumorale**, transition de la tumeur bénigne (peu agressive et qui reste localisée) à la tumeur maligne (cancéreuse), qui consiste en l'accumulation de nouvelles altérations génétiques dans les cellules tumorales et l'acquisition par ces cellules de la capacité à quitter l'organe d'origine et à envahir d'autres organes (vascularisation de la tumeur, invasion des tissus environnants et formation de métastases, puis de tumeurs secondaires).

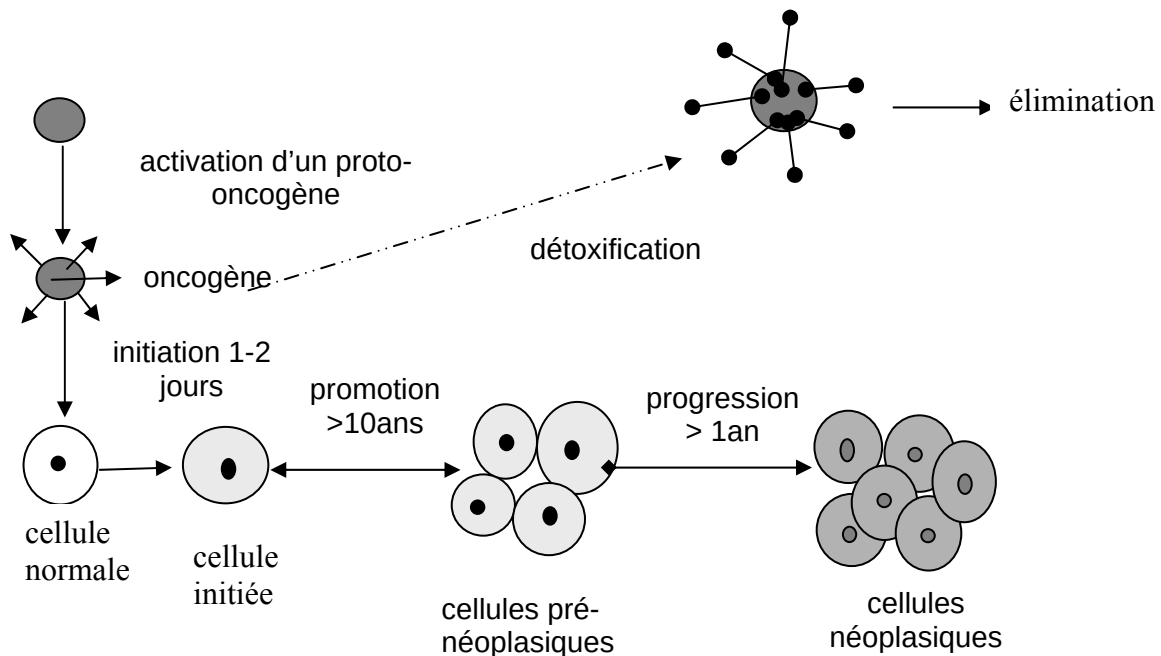


Figure 13 : Les différentes étapes de la cancérogenèse (16)

2.4 Les radicaux libres, une des causes de la cancérogenèse (78) (49) (47) (22) (14)

Comme cela a été vu précédemment, la première phase de la cancérogenèse, l'initiation, débute par une altération génétique. Les radicaux libres en sont l'une des causes.

2.4.1 Définition des radicaux libres

Les radicaux libres sont des molécules qui possèdent un ou plusieurs électrons non appariés au niveau de leur orbitale électronique périphérique. Chaque atome est formé de deux éléments :

- un noyau, formé de protons et de neutrons
- des électrons qui gravitent autour du noyau, prenant place, à cause des lois de la physique, dans des orbitales.

Sur la première orbitale, il ne peut y avoir que deux électrons ; sur la deuxième, seulement huit. Pour qu'il y ait des électrons sur une orbitale, toutes les orbitales inférieures doivent être complètes. Dans un radical libre, le nombre d'électron sur la dernière orbitale est impair.

Normalement, les électrons de la dernière orbitale doivent être appariés. Si le nombre d'électrons est impair, il se créera alors des liaisons entre atomes, car les radicaux libres tenteront d'aller chercher un électron pour former une nouvelle molécule. Les radicaux libres peuvent être issus de réactions entre xénobiotiques, ou de réactions avec l'oxygène.

Les plus connus des radicaux libres résultants de réactions impliquant l'oxygène sont : l'anion radicalaire superoxyde O_2^- , le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 et les radicaux peroxydes $R-OO^\bullet$, ou encore l'oxyde nitrique NO .

Les caractéristiques de ces molécules sont :

- des propriétés oxydantes entraînant des dégradations irréversibles au niveau de la cellule (membrane lipidique, protéines, acides aminés, ADN).
- une grande instabilité, du fait de la présence d'un électron non apparié
- une extrême réactivité chimique (présence d'un électron célibataire)
- un temps de vie de l'ordre de la microseconde (difficulté de leur mise en évidence)
- provoquent des réactions en chaîne très rapides.

Cette hyperactivité chimique les rend capables d'extraire un électron des molécules voisines afin d'apparier leur électron célibataire.

Ils entraînent donc des dommages souvent irréversibles à l'ADN, aux protéines cellulaires essentielles et aux lipides membranaires par leur action oxydative, d'où l'importance de leur neutralisation par les antioxydants.

2.4.2 Espèces actives de l'oxygène (14)

Les espèces actives de l'oxygène (tableau XIV) sont formées à la suite d'une réaction impliquant le dioxygène (figure 14). Le dioxygène comporte deux électrons célibataires de spins parallèles sur son orbitale externe. Sa configuration est très stable, car elle prévient l'addition d'une paire d'électrons. Cependant, lorsque la molécule acquiert assez d'énergie, elle peut facilement aller trouver un électron supplémentaire, qui s'appariera à l'un de ses électrons célibataires.

Il s'en suivra alors toute une suite de réactions. La molécule ainsi créée, l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot -}$), avec l'apport d'un autre électron, formera l'ion peroxyde (O_2^{2-}), qui lui, à son tour, avec l'ajout de deux ions hydrogène ($2 H^+$), formera le peroxyde d'hydrogène. Si ce dernier trouve un autre électron, il se scindera pour former deux molécules : l'oxygène singulet ayant un électron en plus et l'oxygène singulet ayant deux électrons en plus. L'oxygène singulet est constitué d'un seul atome d'oxygène, mais cette molécule est tellement instable qu'elle forme automatiquement des liens avec d'autres atomes ou molécules. Il fait partie des espèces réactives de l'oxygène.

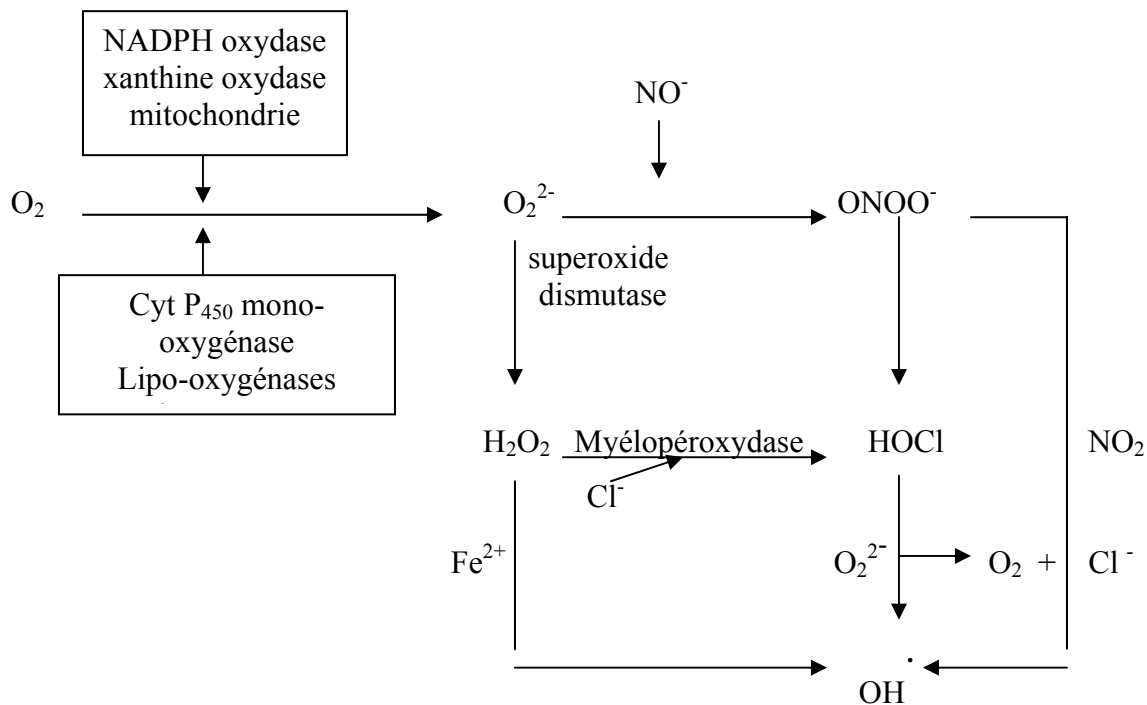


Figure 14 : Production cellulaire d'espèces réactives de l'oxygène et leur métabolisme intracellulaire (14)

Les espèces actives de l'oxygène		
Nom	Symbole chimique	Action
Les radicaux libres de l'oxygène		
Anion superoxyde	O_2^-	- faible action oxydative - peut générer des radicaux plus réactionnels.
Radical hydroxyle	$OH^\cdot$	- très réactif.
Oxyde nitrique	$NO^\cdot$	- est formé avec l'arginine (acide aminé chargé, basique) par un oxyde nitrique synthase activée par le calcium (Ca^{2+}) - interagit avec le radical hydroxyle pour former la peroxyntite. - présent en concentration élevée dans le cerveau en tant que neuromédiateur - peut être utilisé comme « arme » lors des réactions immunitaires - est un polluant atmosphérique, produit par les gaz d'échappement des voitures
Peroxyntrite	$ONOO^-$	- peut oxyder des substances comme la méthionine (acide aminé essentiel) - peut réagir avec la SOD (voir chap suivant) pour "nitrater" la tyrosine (acide aminé essentiel)
Radical nitrosyl	$ONOOH$	- se décompose en radical hydroxyle
Les espèces réactives de l'oxygène (ERO)		
Oxygène singulet	1O_2	- est un atome d'oxygène seul - extrêmement réactif - durée de vie très limitée.
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2	- est aussi appelé dioxyde de dihydrogène, ou eau oxygénée. - très forte action oxydante

Tableau XIV : Les espèces actives de l'oxygène ; radicaux libres et espèces réactives.

2.4.3 Origines des radicaux libres (99) (78) (9)

➤ Sources exogènes (figure 15)

Leur production peut être stimulée par divers agents extérieurs tels que :

- des radiations ionisantes (rayons X, γ ou encore les rayonnements ultraviolets A)
- des produits chimiques ou toxiques comme l'alcool
- des polluants de l'environnement tels que le tabac, la fumée de tabac contiendrait plus de 200 molécules pro-oxydantes, tout comme les goudrons, particules de diesel ou rejets d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)
- les fumées de combustion (de bois, de matériaux de construction)
- les poussières (de silice ou d'amiante)
- le stress.

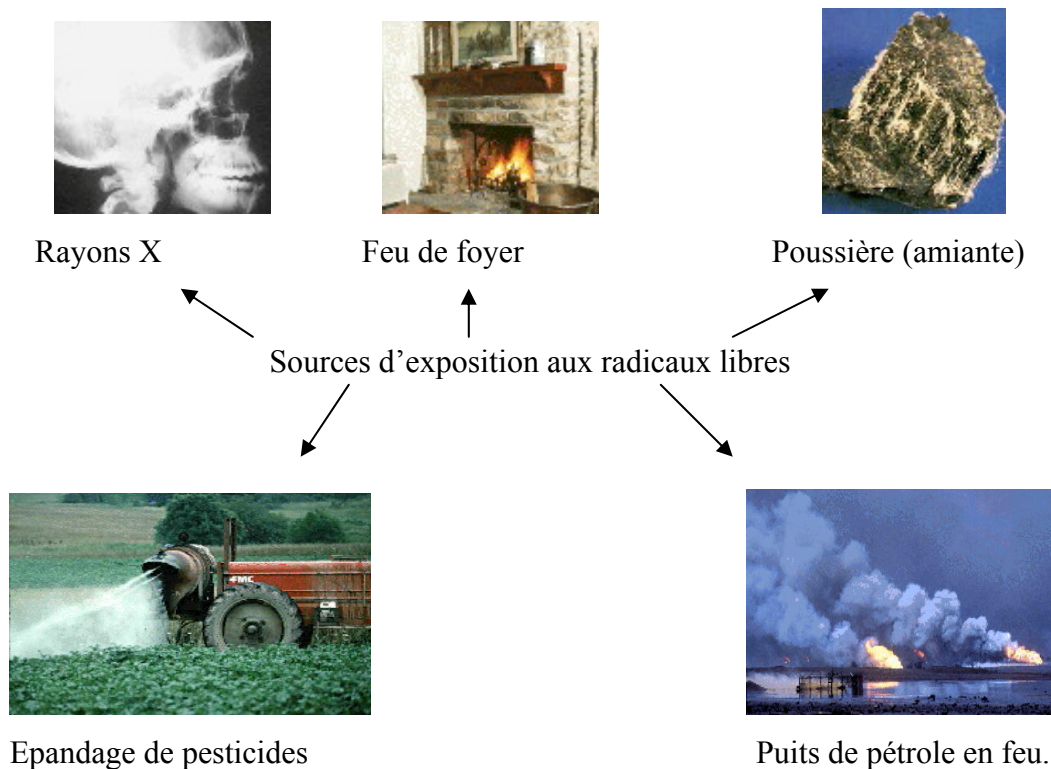


Figure 15 : Diversité des sources d'exposition aux radicaux libres

➤ Sources endogènes (78) (66)

Néanmoins, ces radicaux libres sont également produits par les organismes vivants. Ils sont utilisés dans des processus physiologiques comme la synthèse des prostaglandines ou des hormones thyroïdiennes, par exemple. Ils sont aussi impliqués dans des processus métaboliques, comme le relâchement de la musculature lisse vasculaire, auquel participe le NO, ou dans des réactions de défense du système immunitaire.

En effet, les cellules de l'organisme peuvent générer ces espèces réactives et les utiliser lors de l'entrée dans l'organisme d'éléments étrangers (microorganismes par exemple) afin de les détruire. Cependant, ces entités moléculaires ne distinguent pas le soi du non-soi. Ce qui explique que lors de toute réaction inflammatoire prolongée ou répétée, les radicaux libres endommageront également des cellules ou éléments de l'organisme se trouvant à proximité de ces éléments étrangers.

La source endogène prépondérante de radicaux libres est liée à la respiration cellulaire réalisée dans les mitochondries de nos cellules. Ces organites convertissent l'énergie chimique potentielle des molécules de pyruvate et des résidus acétyl en ATP.

Les électrons à haute énergie extraits de ces combustibles au cours du cycle de Krebs sont pris en charge par la chaîne respiratoire, où leur énergie est convertie en gradient de protons avant de servir à la phosphorylation de l'ADP en ATP. Une fois débarrassés de leur énergie, les électrons vont être pris en charge par les molécules d'oxygène qui sont réduites en eau.

Dans des conditions normales de fonctionnement, 5 à 15% des électrons à haute énergie vont tomber prématurément de la chaîne (figure 16). Ces électrons vont ensuite être captés par les molécules d'oxygène, en vue, non pas de se transformer en eau, mais en un radical superoxyde, très toxique. Ce sont ces radicaux libres, entre autres superoxydes, qui auront des effets délétères sur l'organisme.

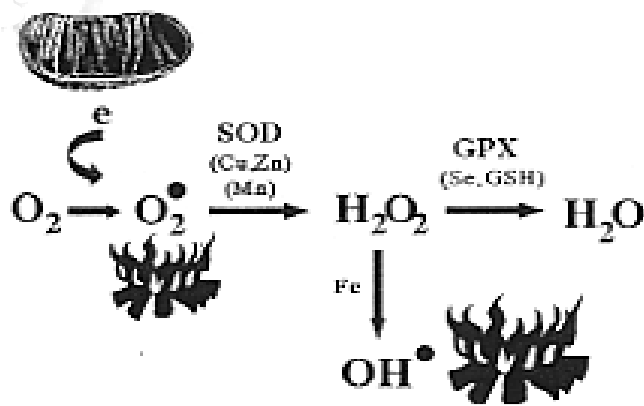


Figure 16: Formation d'espèces oxygénées réactives, à partir d'électrons à haute énergie tombés prématurément de la chaîne de transport des électrons, et dégradation par les systèmes enzymatiques anti-oxydants de la cellule, SOD : superoxyde dismutase, GPX : glutathion peroxydase (9)

2.4.4 Effets des radicaux libres (14) (66) (44)

➤ Actions des radicaux libres

Les cibles privilégiées des radicaux libres sont :

- les membranes lipidiques
- l'ADN
- les protéines et acides aminés

- Cytotoxicité vis-à-vis des membranes cellulaires

Les radicaux libres vont entraîner la peroxydation des acides gras poly-insaturés, ce qui aura pour conséquence, la désorganisation des membranes cellulaires, dont celles des mitochondries. Cela va provoquer une augmentation du nombre d'électrons à haute énergie chutant prématurément. Ce processus entraîne une production supplémentaire de radicaux libres.

Cette augmentation de radicaux libres sera à l'origine de la destruction de cellules, ou de la genèse de cellules dont l'ADN est muté et qui ont acquis des caractéristiques de cellules transformées.

- Rôle mutagène vis-à-vis de l'ADN

Les radicaux libres s'attaquent aux bases azotées qui constituent l'ADN, ce qui entraîne l'altération du message génétique de la cellule. Cette action peut entraîner la dysfonction ou l'inactivation des enzymes qui se trouvent à l'intérieur ou l'extérieur de la cellule. Toute lésion de l'ADN est potentiellement mutagène, et peut augmenter significativement le risque qu'un gène codant pour une protéine clé du cycle cellulaire (proto-oncogène ou gène suppresseur de tumeurs) soit modifié définitivement.

- Dénaturation des protéines et acides aminés

Les protéines et acides aminés sont omniprésents dans la constitution des cellules de notre organisme, et ils interviennent dans de nombreuses réactions biochimiques. Les radicaux libres vont les dénaturer, les amputer d'une partie de leur structure, ils ne seront donc plus opérationnels. A terme, ce dysfonctionnement peut devenir pathologique, et avoir des conséquences visibles sur l'organisme (par exemple ; fibrose des tissus).

➤ Stress oxydant (44)

Dans les conditions normales, il existe un équilibre entre la production de radicaux libres (ERO ou autres) et les défenses anti-oxydantes.

Lorsqu'un déséquilibre survient (figure 17), soit une production de radicaux libres augmentée par rapport aux capacités anti-oxydantes, soit un état déficient de ces dernières, soit ces deux situations cumulées, alors les radicaux libres vont immédiatement réagir et altérer les molécules de la cellule avec des conséquences très néfastes.

Cet état de déséquilibre définit le stress oxydant.

Sources d'ERO		Systèmes antioxydants	
Endogènes	Exogènes	Enzymatiques	Non enzymatiques
- NADPH oxydase - Chaîne respiratoire mitochondriale - Peroxysomes - Cytochromes P₄₅₀ - Xanthine oxydase - Cyclo-oxygénases - Lipo-oxygénases	- Toxiques environnementaux - Radiations ionisantes - Radiations UV - Champs électriques - Xénobiotiques pro-oxydants - Cytokines pro-inflammatoires	- Superoxyde dismutase - Catalase - Glutathion peroxydase	- Glutathion - Thiorédoxine - Glutarédoxine - Vitamines C, A, E - Ubiquinone - Lipoate - Pyruvate



Figure 17 : Equilibre entre les principales sources d'ERO et les systèmes antioxydants naturels (14)

2.4.5 Implications des radicaux libres dans la cancérogenèse

La plupart des agents cancérogènes, considérés comme initiateurs, produisent, ou sont à l'origine de la production de radicaux libres. Ceux-ci déclenchent des réactions en chaîne qui peuvent endommager les cellules et leurs constituants. L'ADN (figure 18), qui contient le bagage génétique de l'individu, est une structure plus susceptible, si elle est endommagée, de compromettre l'intégrité de la cellule puisqu'elle gère son mode de fonctionnement.

Contrairement au cytoplasme ou à la membrane cellulaire, une modification de l'ADN crée un dérèglement non seulement de la cellule et des cellules filles, mais également des protéines qui seront synthétisées à partir de ce brin d'ADN.



Figure 18 : Brin d'ADN

Les dommages qui lui sont causés se présentent sous la forme de :

- coupures de l'un des deux ou des deux brins d'ADN
- de liens croisés
- d'aberrations chromosomiques
- d'erreurs de bases, c'est-à-dire que la chaîne a été modifiée (ou réarrangée), donc les protéines synthétisées ne seront pas fonctionnelles par exemple.

Ces modifications, qui peuvent conduire à un dérèglement de la cellule, se transmettent de la cellule mère à la cellule fille lors du renouvellement cellulaire. Si la même cellule fille subit d'autres mutations, les modifications s'accumuleront, ce qui favorisera le développement du cancer.

Dans ce contexte, l'ADN est une cible potentielle pour les initiateurs.

2.5 Protection cellulaire contre les effets oxydants des radicaux libres. (30) (100) (66)

Pour éliminer les radicaux libres, et inhiber leur toxicité, il existe des systèmes de défense intracellulaires qui protègent les membranes cellulaires et certaines macro-molécules comme les lipides, l'ADN et l'ARN de l'oxydation par les espèces réactives de l'oxygène. Ces systèmes ont des propriétés antioxydantes. Il en existe deux espèces :

- les systèmes enzymatiques, comme les superoxydes dismutases (SOD) (tableau XV)
- les systèmes non-enzymatiques, comme la vitamine C. (tableau XVI)

2.5.1 Antioxydants enzymatiques (66) (45) (14)

Les systèmes antioxydants de nature enzymatique naturellement présents dans l'organisme sont la superoxyde dismutase (SOD), la catalase, la glutathion peroxydase (tableau XV).

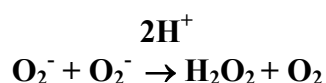
Chacun de ces antioxydants enzymatiques agira spécifiquement sur un type de radical libre, ou substrat.

Les enzymes responsables de la dismutation des ions superoxydes sont les superoxydes dismutases, celle qui agira sur les peroxydes est la catalase, celle qui détoxifiera le peroxyde d'hydrogène est la glutathion peroxydase. Les familles des superoxydes dismutases et des glutathion peroxydase sont constituées de plusieurs isoformes, qui diffèrent selon leur localisation chromosomique et cellulaire, leur structure, leur masse moléculaire, et leur contenu métallique.

Enzymes	Substrats	Lieu d'action
Superoxyde dismutase : Cu/Zn-SOD (SOD1) Mn-SOD (SOD2) Cu/Zn-SOD (SOD3)	ions Superoxydes	- cytoplasmique (essentiellement) - mitochondriale (membrane interne) - extracellulaire
Catalase	peroxyde d'hydrogène	peroxysomes et érythrocytes
Glutathion peroxydase : - GPx1 - GPx2 - GPx3 - GPx4	peroxydes d'hydrogène et autres hydroperoxydes d'origine lipidique.	cytoplasmique (majoritairement)

Tableau XV : enzymes anti-oxydantes, leurs substrats, leur lieu d'action (30) (14)

Les superoxydes dismutases, sont des antioxydants enzymatiques qui convertissent les radicaux superoxydes (tableau XIV) en peroxyde d'hydrogène (figure 19) :



Ainsi, on comprend que le zinc, par exemple, doit être fourni en quantité suffisante par l'alimentation afin d'assurer le bon fonctionnement de ce système antioxydant.

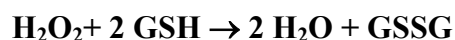
Le peroxyde d'hydrogène généré par les SOD est lui aussi une molécule instable. En effet, en présence d'ions de fer ou d'autres métaux, il se transforme spontanément en radical hydroxyle (figure 19), une des espèces oxygénées réactives les plus dangereuses.

Pour éviter cette transformation, la cellule possède deux autres types d'enzymes antioxydantes, la catalase et la glutathion peroxydase (GPx1-4).

La catalase (CAT) est une enzyme capable de transformer le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire : $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$

Le site actif de la catalase est constitué d'un atome de fer à l'état Fe^{3+} .

Les GPx nécessitent la présence de sélénium, comme cofacteur, et de glutathion réduit comme réactif, pour transformer le peroxyde d'hydrogène (tableau XV) en eau (figure 19), ce qui écarte tout effet toxique :



Une molécule de peroxyde d'hydrogène est réduite par deux glutathions (GSH) pour donner deux molécules d'eau et du glutathion sous sa forme oxydée (GSSG).

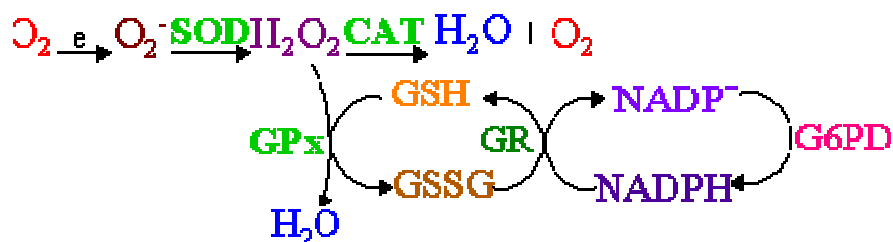


Figure 19: Réactions chimiques liées aux antioxydants enzymatiques.

Il existe également des systèmes antioxydants non enzymatiques, qui peuvent être endogènes ou exogènes (micronutriments antioxydants). Parmi ceux qui sont endogènes, on trouve les hormones sexuelles : les oestrogènes (oestradiol, oestrone, oestriol). Il a été observé *in vitro* que les oestrogènes étaient capables d'inhiber la peroxydation lipidique des LDL, et ce à des concentrations micromolaires. Cette propriété antioxydante est liée à un substituant commun à la vitamine E, et responsable de leur capacité à interrompre les chaînes de peroxydation lipidique. Cette activité pourrait être en rapport avec l'effet bénéfique de l'administration d'oestrogènes, dans le cadre du traitement hormonal substitutif donné aux femmes ménopausées, observé dans les maladies cardiovasculaires.

2.5.2 Micronutriments antioxydants (14) (78)

Les micronutriments répondant à la définition des antioxydants sont les vitamines C, E et A, les caroténoïdes et les flavonoïdes (tableau XVI). Ces composés, qui doivent être apportés par l'alimentation, agissent en piégeant les radicaux libres et en captant leur électron célibataire.

Les fruits et légumes, contenant un grand nombre d'anti-oxydants puissants comme les anthocyanes, les lycopènes, ou les flavonoïdes, doivent être consommés en grande quantité.

Antioxydants	rôles	lieu d'action
Caroténoïdes (composés vitaminiques A)	-neutralisent l'oxygène singulet -réagissent avec les radicaux peroxydes -arrêtent les chaînes de peroxydation. -régénèrent la vitamine E sous sa forme active.	membranaire
Vitamine C	- est un réducteur (donneur d'électrons)	Cytoplasmique
Vitamine E	- arrête les chaînes radicalaires - piège l'oxygène singulet - réagit avec les oxydes d'azote	Membranaire
Sélénium	-augmente l'activité des enzymes de détoxification -maintient le pool actif de vitamine C	Cytoplasmique
Zinc	protègerait les fonctions thiols (R-SH) des protéines de l'oxydation	Extracellulaire
Flavonoïdes	Sont des chélateurs qui oxydent le fer ferreux (Fe^{2+}) en fer ferrique (Fe^{3+}).	Extracellulaire

Tableau XVI : antioxydants non-enzymatiques, rôles et lieu d'action.

Après avoir détaillé les différentes étapes de la cancérogenèse, ainsi que l'implication des radicaux libres dans le processus de cancérisation, nous allons maintenant aborder la relation entre les antioxydants contenus dans l'alimentation et le cancer.

3. Micronutrition et cancer: épidémiologie

3.1 Relation nutrition-cancer (22) (67) (20) (118)

Les vitamines sont essentielles au bon fonctionnement de notre organisme. Si notre alimentation ne nous en apporte pas suffisamment, notre organisme se trouve en situation de carence, qui va aboutir à une baisse de notre statut vitaminique.

Or, de très nombreuses études montrent que les patients cancéreux présentent un déficit en antioxydants en comparaison à des sujets sains. Dans une étude américaine, portant sur 235 femmes, des taux sanguins diminués en β -carotène, lycopène, rétinol et vitamine E ont été retrouvés chez des sujets présentant un cancer (quelque soit la localisation), en comparaison à des sujets sains. Comme le montre le tableau XVII, d'autres travaux ont mis en évidence la présence d'un statut antioxydant sanguin fortement altéré chez des patients atteints d'un cancer au poumon

Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ écart type. PAG: pouvoir antioxydant global.

	Sujets sains	Patients cancéreux	P
PAG du plasma ($\mu\text{mol/l}$)	1.273 $\pm$ 199	1.143 $\pm$ 181	p = 0,0002
Vitamine E ($\mu\text{mol/l}$)	33,8 $\pm$ 9,5	25,0 $\pm$ 9,8	p < 0,0001
Vitamine C ($\mu\text{mol/l}$)	46,5 $\pm$ 18,4	34,0 $\pm$ 19,5	p < 0,0003

Tableau XVII : Comparaison du statut antioxydant chez des sujets sains (n = 76) et chez des patients atteints d'un cancer du poumon (n = 57). (20)

La figure 20 est un exemple d'étude épidémiologique présentant, sans le démontrer de manière formelle, une relation entre des taux sanguins faibles en antioxydants et un risque accru de développer un cancer

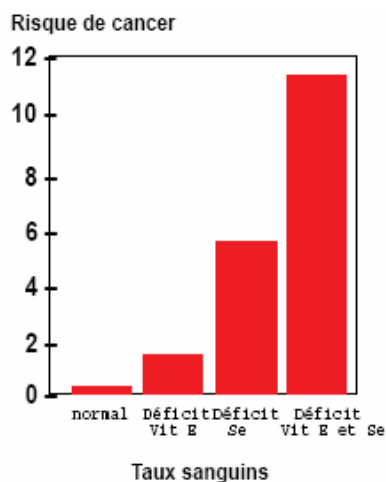


Figure 20 : Relation entre les taux sanguins en antioxydants et le risque de cancer observé dans une population de 12.000 Finlandais. (118)

Parmi les nombreux facteurs de risque de cancers (tableau XVIII), on trouve par exemple :

- le tabac (source de radicaux libres)
- une infection/inflammation sous-jacente (qui génère des radicaux libres, entraînant un endommagement des cellules environnantes).
- l'alimentation (carcinogènes néoformés et constituants alimentaires)

Facteurs de risque	Pourcentage de morts par cancer
- alimentation	- 35%
- tabac	- 30%
- infection	- 10%
- sexualité « à risque » (HPV 16 et HPV 18)	- 7%
- consommation d'alcool	- 3%
- facteurs environnementaux	- 3%
- pollution	- 2%
- produits industriels	- 1%
- consommation de médicaments	- 1%
- additifs alimentaires	- <1%

Tableau XVIII : Causes majoritaires de cancer (16)

La relation entre le cancer et la consommation de fruits et légumes est établie depuis longtemps. Selon de nombreuses études (tableau XIX), une consommation régulière de fruits et légumes diminuerait de façon significative l'incidence des cancers.

Site	Nombre d'études	Risque diminué	Risque augmenté
Tous sites	170	132	6
Poumons	25	24	0
Larynx	4	4	0
Bouche	9	9	0
Oesophage	16	15	0
Estomac	19	17	1
Colon-Rectum	27	20	3
Vessie	5	3	0
Pancréas	11	9	0
Col utérus	8	7	0
Ovaires	4	3	0
Seins	14	8	0
Prostate	14	4	0
autres	8	6	0

Tableau XIX: Consommation régulière de fruits et légumes et incidence des cancers (78)

Les résultats positifs obtenus ont été reliés au fait que ces fruits et légumes sont la source principale d'antioxydants. De nombreux travaux et études ont été menés afin d'évaluer la valeur préventive des antioxydants sur l'incidence ultérieure des cancers.

Comme le montrent les tableaux XVII, XVIII, XIX et la figure 20, une alimentation équilibrée contenant des micronutriments antioxydants agirait en prévention des cancers, en réduisant le risque de développer un cancer. De plus, il est apparu que les personnes qui développent un cancer ont un statut sanguin en antioxydants faible. Des études épidémiologiques ont cherché à montrer l'action des antioxydants dans la prévention des cancers.

Arbitrairement, on parlera d'études de 1^{ère} génération lorsqu'elles ont été réalisées avant l'étude SUVIMAX, et de 2^{ème} génération pour celle-ci et celles en cours. Des études testant l'impact des antioxydants durant les traitements anticancéreux, et en post-traitement (prévention secondaire) ont été menées et seront également évoquées.

3.2 Antioxydants et prévention primaire

3.2.1 Etudes épidémiologiques 1^{ère} génération (100)

Ces études épidémiologiques de première génération ont été menées entre 1984 et 1996, avec un grand nombre de participants (entre 1312, pour Nutritional Prevention of Cancer Study, NPC, et 39876 personnes, pour Woman's Health Study, WHS). Il semble intéressant d'analyser certaines études réalisées durant cette période. Elles sont nombreuses, mais seules les plus représentatives et les plus souvent mentionnées dans les publications seront ici évoquées. Les caractéristiques et les résultats de chacune d'elles sont répertoriés dans le tableau XIX.

Nous distinguerons celles menées sur deux terrains différents :

- celles menées sur des sujets sains, sans risque ou pathologie particuliers.
- celles menées sur des sujets à risque, soit par leur exposition à un xénobiotique ou un produit cancérigène, soit présentant un terrain cellulaire à risque (dysplasie tissulaire par exemple).

➡ Etudes de prévention primaire sur sujets sains

- **Nutrition Intervention Trials General Population Trial** (NIT General Population Trial)
(69) (54) (55) (56) (57) :

- L'étude

Cette étude fut réalisée en Chine, à Linxian, au milieu des années 1980. Il s'agit d'une étude :

- randomisée
- réalisée en double-aveugle.
- durée : 5,25 ans

Les participants à cette étude étant séparés selon cinq groupes (A, B, C, D) recevant respectivement :

- du rétinol (5000 UI ; correspond aux ANC et AJR) et du zinc (22,5 mg, ANC multipliés par 2, AJR par 1,5)
- de la riboflavine et de la niacine
- de l'acide ascorbique (vitamine C) et du molybdène
- du β -carotène (15 mg, ANC multipliés par 4, AJR par 3), du sélénium (50 μ g, correspond aux ANC et AJR) et de l'alpha-tocophérol (vitamine E ; 30 mg, correspond aux ANC, et aux AJR multipliés par 3).

Le dernier groupe recevant un placebo.

- Les participants

Les caractéristiques des participants étaient :

- n=29594 personnes
- âge entre 40 et 69 ans

- Résultats (Huang Han-Yao)

Les résultats obtenus pour les groupes A (rétinol et zinc) et D (β -carotène, sélénium et alpha-tocophérol) figurent au tableau XX. Aucun effet délétère, pour chacun des quatre groupes, n'a été retrouvé sur la mortalité ou l'incidence des cancers.

Groupes	Incidence de cancer (tous sites confondus)	Mortalité par cancer (tous sites confondus)	Mortalité par cancer de l'estomac
A (Rétinol+Zinc)	RR=1,00	RR=0,97	RR=1,03
B (β -carotène+ sélénium+ alpha- tocophérol)	RR=0,93	RR=0,87	RR=0,79

Tableau XX : Résultats obtenus pour les groupes A et D de l'étude NIT General Population Trial (69)

➤ **Physician's Health Study (PHS) (69) (31)**

- L'étude

Cette étude a été réalisée de 1982 à 1995, sur des médecins américains. Il s'agit d'une étude :

- randomisée
- réalisée en double-aveugle.
- durée : 12 ans

L'objectif est de déterminer l'influence de l'aspirine et du bêta-carotène sur les maladies cardiovasculaires et le cancer (tous sites confondus). Les participants à cette étude sont divisés en quatre groupes recevant respectivement :

- 325 mg d'aspirine (un jour sur deux)
- 50 mg de bêta-carotène (un jour sur deux), soit ANC multipliés par 12, et AJR par 10.
- de l'aspirine et du bêta-carotène (un jour sur deux, aux mêmes doses)
- un placebo.

- Les participants

Les caractéristiques des participants sont :

- n=22071 personnes
- des hommes médecins
- âge entre 40 et 84 ans

- Résultats

L'incidence de cancer, pour tous les groupes et pour toutes localisations confondues, a été diminuée de façon non significative de 2%.

Une augmentation non-significative de la mortalité par cancer, de 2%, a été retrouvée pour le groupe supplémenté par du bêta-carotène.

Mais la supplémentation par bêta-carotène n'a montré aucun effet protecteur sur l'incidence des quatre cancers les plus fréquents qui sont les cancers de la prostate, colo-rectaux, les mélanomes, et les lymphomes, sans pour autant augmenter le nombre de cas.

➤ **Woman's Health Study (WHS) (69) (51)**

- L'étude

Cette étude a été menée en vue d'évaluer les effets d'une supplémentation en aspirine, vitamine E et/ou bêta-carotène sur les maladies cardiovasculaires et le cancer (tous types confondus).

Il s'agit d'une étude :

- randomisée
- réalisée en double-aveugle.
- durée : 2,1 ans

Trois groupes furent établis prenant :

- de l'aspirine (100 mg/jour) et de la vitamine E (600 mg/jour, soit ANC multipliés par 20, et AJR par 60) avec du bêta-carotène (50 mg/jour, soit ANC multipliés par 12, et AJR par 11).
- de l'aspirine (100 mg/jour) et de la vitamine E (600 mg/jour) sans bêta-carotène
- un groupe placebo.

- Les participants

Les caractéristiques des participants sont :

- n=39876 personnes
- des femmes
- en bonne santé
- âge 45 ans ou plus

- Résultats

L'essai randomisé débuta en 1993, mais le bêta-carotène fut retiré de la supplémentation en 1996, lorsque les résultats des études ATBC, PHS et CARET furent publiés, évoquant l'hypothèse d'effets délétères dus au bêta-carotène.

Une augmentation non-significative de 3% de l'incidence totale de cancers a été trouvée dans le groupe bêta-carotène.

Le nombre de cas de cancer du sein était similaire dans chacun des groupes.

Parmi ces femmes, 13% fumaient régulièrement. On a observé 64 cas de cancers liés au tabac dans le groupe prenant du bêta-carotène, contre 57 dans le groupe n'en prenant pas, ces différences ne sont pas significatives.

➡ Etudes de prévention primaire sur sujets à risque

➤ **Nutrition Intervention Trials Dysplasia Trial** (NIT Dysplasia Trial) (69) (55)

- L'étude

Cette étude fut réalisée en Chine, à Linxian, au milieu des années 1980. Il s'agit d'une étude :

- randomisée
- double-bras
- réalisée en double-aveugle.
- Durée : 6 ans

Les participants à cette étude étant répartis sur deux groupes, un groupe recevant un mélange de 14 vitamines et 12 minéraux (par jour) :

- β -carotène : 15 mg (soit les ANC multipliés par 4, AJR par 3).
- vitamine A : 10000 UI (soit 20 mg de bêta-carotène ; ANC multipliés par 5, AJR par 4)
- vitamine E : 60 UI (ANC multipliés par 3, AJR par 6)
- vitamine C : 180 mg (ANC multipliés par 2, AJR par 3)
- sélénium 50 μ g (ANC est entre 30 et 70 μ g/jour, AJR est à 50 μ g/jour)
- zinc 45 mg (ANC et AJR multipliés par 3)
- acide folique, vitamines B1, B2, B6, B12, D, biotine, niacinamide, acide pantothénique, calcium, phosphore, iode, fer, magnésium, cuivre, manganèse, potassium, chlore, chrome, molybdène.

L'autre groupe recevant un placebo.

- Les participants

Les caractéristiques des participants sont :

- n=3318 personnes
- âge entre 40 et 69 ans
- ayant une dysplasie oesophagienne

- Résultats

Une réduction de 7% du risque total de mortalité ($P>0,05$) a été observée dans le groupe prenant la supplémentation.

Cependant, une augmentation de 18% du risque de mortalité par cancer de l'estomac a été retrouvée chez le groupe supplémenté.

➤ **Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Study (ATBC) (69) (1) (85)**

- L'étude

Cette étude, menée en Finlande a été publiée en 1994. Il s'agit d'une étude :

- randomisée
- réalisée en double-aveugle.
- durée : 6,1 ans

L'objectif de cette étude est de déterminer l'influence de l'alpha-tocophérol et du beta-carotène sur le risque d'apparition d'un cancer du poumon principalement, mais aussi pour les autres localisations. Les participants à cette étude sont séparés en quatre groupes recevant respectivement :

- 50 mg d'alpha-tocophérol (vitamine E) (ANC multipliés par 2, AJR par 5)
- 20 mg de bêta-carotène (ANC multipliés par 5, AJR par 4)
- de l'alpha-tocophérol et du bêta-carotène
- un placebo.

- Les participants

Les caractéristiques des participants sont :

- n=29133 personnes
- des hommes
- fumeurs
- âge entre 50 et 69 ans

- Résultats (tableau XXI)

Il est ressorti de cette étude, une augmentation significative ($P < 0,05$) de 16% de l'incidence du cancer du poumon pour le groupe supplémenté par du bêta-carotène.

La mortalité totale du groupe prenant de l'alpha-tocophérol a été augmentée de façon non-significative de 2%.

Une augmentation significative ($P < 0,05$) de 8% de la mortalité du groupe « bêta-carotène » est également apparue.

Une analyse plus fine des résultats montre que cet effet délétère est plus important chez les hommes qui fument beaucoup et boivent de l'alcool régulièrement.

	Groupe alpha-tocophérol	Groupe bêta-carotène
incidence du cancer du poumon	RR=0,99	RR=1,16*
mortalité totale	RR=1,02	RR=1,08*
incidence du cancer de la prostate	RR=0,68*	RR=1,23

Tableau XXI: Comparaison des résultats obtenus par l'étude ATBC chez le groupe alpha-tocophérol, et chez le groupe bêta-carotène (* : $P < 0,05$)

➤ **Bêta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) (69) (29) (64)**

- L'étude

Le but est de supplémenter par du bêta-carotène et du rétinol, des personnes ayant un risque élevé de développer un cancer du poumon.

Il s'agit d'une étude :

- randomisée
- double-bras
- réalisée en double-aveugle.
- durée : 4 ans (1992-1996)

Les participants à cette étude reçoivent :

- du bêta-carotène (30 mg/jour ; ANC multipliés par 7, AJR par 6) et du rétinol (25000UI/jour, soit ANC et AJR multipliés par 10)
- ou un placebo.

- Les participants

Les caractéristiques des participants sont :

- n=18314 personnes
- âge plus de 45 ans
- présentant une asbestose et/ou étant de gros fumeurs

Deux groupes vont être formés, le premier rassemblera les hommes souffrant d'asbestose, le deuxième : les hommes et les femmes de 50 à 69 ans ayant une forte consommation de cigarettes.

- Résultats

Les personnes supplémentées présentent une augmentation significative ($P < 0,05$) de:

- 28% de l'incidence de cancer du poumon
- 17% de la mortalité

Une analyse détaillée de ces résultats suggère que ces augmentations de risque attribuées à la supplémentation en bêta-carotène, seraient plus prononcées chez les personnes consommant en grande quantité du tabac et de l'alcool.

A la fin de cette étude, en 1996, un suivi annuel des participants s'est mis en place, par téléphone et par mail, et ce jusqu'au 31 décembre 2001. Aussi, toute survenue de cas de cancer ou de décès était répertoriée dans le cadre de ce suivi. Les résultats « post-intervention » étaient un peu moins alarmants que ceux obtenus précédemment, ils sont consignés dans le tableau XXII.

Pendant toute la durée du suivi, même si elles ont diminué, l'incidence de mortalité et de cancer du poumon sont restées supérieures à 1. Il apparaît que l'effet délétère de la prise de cette supplémentation persiste après l'arrêt de son administration.

	Fin de l'étude (1996)	Fin du suivi post-intervention (2001)
Incidence de cancer du poumon	RR=1,28*	RR=1,12
Incidence de mortalité (toutes causes confondues,)	RR=1,17*	RR=1,08

Tableau XXII : Comparaison des résultats de l'étude CARET obtenus à la fin de l'étude, en 1996, et en suivi de post-intervention, en 2001. (29)

* seuls les résultats obtenus à la fin de l'étude sont significatifs ($P < 0,05$)

Les résultats figurant dans ce tableau concernent ceux des hommes et des femmes, sans distinction. Une autre observation importante ressort de ce suivi, il s'agit de la différence entre les résultats obtenus chez les hommes et ceux des femmes (Tableau XXIII). Les risques de mortalité par cancer du poumon et de mortalité totale se sont révélés plus élevés chez les femmes que chez les hommes.

Résultats observés pendant le suivi de post-intervention	Femmes	Hommes
Incidence de cancer du poumon	RR=1,33	RR=1,14
	P=0,36	
Incidence de mortalité par maladie cardiovasculaire	RR=1,44	RR=0,93
	P=0,03	
Incidence de mortalité (toutes causes confondues)	RR=1,37	RR=0,98
	P=0,001	

Tableau XXIII : Comparaison des résultats obtenus chez les hommes et les femmes, pendant le suivi de post-intervention.

Ainsi, la forte augmentation des incidences de cancer du poumon et de mortalité relevées en 1996, lors de la fin de cette étude serait due, en partie, aux résultats du groupe des femmes. Les augmentations des risques de mortalité et de cancer du poumon ont pu être majorées par les résultats obtenus chez les femmes. Cela n'explique pas pour autant l'augmentation de risque observée chez les hommes, même si elle est moins prononcée.

Les résultats obtenus par ces différentes études sont consignés dans le tableau XXIV, ci-dessous.

Etude	Composés étudiés	Résultats
NIT General population Trial	9 vitamines et oligo- éléments, répartis selon 4 combinaisons différentes, dont : β -carotène* +sélénium+ α -tocophérol (groupe D)	- réduction de 7% de l'incidence de cancer - réduction de 13% du risque de mortalité par cancer - réduction de 21% du risque de mortalité par cancer de l'estomac.
PHS	- aspirine et/ou - β -carotène*	augmentation non-significative de mort par cancer de 2%
WHS	- aspirine + vitamine E* + β -carotène* - aspirine + vitamine E*	augmentation non-significative de 3% de l'incidence totale de cancers dans le groupe « β - carotène »
NIT Dysplasia Trial	- 14 vitamines*, dont les vitamines A, C, E, le β -carotène - 12 oligo-éléments, dont le sélénium et le zinc*	- réduction de 7% du risque total de mortalité - augmentation de 18% du risque total de mort par cancer de l'estomac chez le groupe supplémenté.
ATBC	- α -tocophérol* et/ou - β -carotène*	- augmentation de 16% de l'incidence de cancer du poumon pour le groupe prenant du β-carotène - augmentation de 8% de la mortalité pour le groupe prenant du β-carotène
CARET	β -carotène* + rétinol*	- augmentation de 28% de l'incidence de cancer du poumon - augmentation de 17% de la mortalité

Tableau XXIV : Résumé des caractéristiques principales et des résultats de la 1^{ère} génération d'essais d'intervention dans la prévention des cancers par la nutrition.

*les doses administrées sont supérieures aux ANC (29).

Globalement, un élément commun ressort à la lecture de ce tableau: la plupart des études importantes de cette période emploient des doses très largement supérieures aux ANC. Deux lignes de constations en découlent :

- sur le sujet sain, sans terrain ni comportement à risque ; on observe un effet plutôt bénéfique.
- sur le sujet à risque ; on observe un effet plutôt délétère, persistant même après l'arrêt du traitement de supplémentation.

3.2.2 Etude SUVIMAX (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (26)

(SU.VI.MAX est l'abréviation de supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants).

Les principales différences entre les études de 1^{ère} génération, et l'étude SUVIMAX (de 2^{ème} génération) sont :

- les doses administrées ici sont nutritionnelles (effets parfois délétères obtenus à dose pharmacologique)
- les participants sont sans pathologie préexistante (ou supposés l'être)
- l'étude porte sur une période de 8 ans.
 - L'étude

L'objectif de cette étude française est de mesurer, chez des sujets présumés sains, l'impact sur 8 ans d'un apport quotidien d'antioxydants à des doses nutritionnelles, sur d'incidence des cancers, et des cardiopathies ischémiques.

Il s'agit d'un essai de prévention primaire :

- randomisé
- réalisé en double-aveugle.
- durée : 8 ans

Les participants seront répartis sur deux groupes, ceux prenant la supplémentation, et ceux prenant le placebo.

La composition du complexe vitamines-minéraux est la suivante :

- β -carotène : 6 mg/jour (ANC et AJR multipliés par 1,5)
- vitamine C : 120 mg/jour (ANC multipliés par 1,2 et AJR par 2)
- vitamine E : 30 mg/jour (=ANC, AJR multipliés par 3)
- sélénium (levure sélénée) : 100 μ g/jour (ANC multipliés par 1,4, AJR par 2)
- zinc (gluconate) : 20mg/jour (ANC multipliés par 1,3, AJR par 1,5).

Ces doses sont à peine supérieures aux ANC (1,4 fois les ANC).

- Les participants

Les caractéristiques des participants sont :

- n=13017 personnes inclues, seules 12741 contribuent à l'analyse
- 7713 femmes, âgées de 46,6 ans en moyenne ($\pm$ 6,6 ans).
- 5028 hommes, âgés de 51,3 ans en moyenne ($\pm$ 4,7 ans).

Les statuts en vitamines et minéraux antioxydants de chaque participant ont été établis, lors de l'inclusion à cette étude. Les taux en β -carotène et en vitamine C trouvés chez les femmes sont supérieurs à ceux trouvés chez les hommes (tableau XXV). L'alimentation des femmes, plus riche en fruits et légumes est une des causes supposées de ces différences. Les propriétés antioxydantes que peuvent présenter les oestrogènes peuvent également constituer une explication supplémentaire, en renforçant le bon équilibre en antioxydants de l'organisme féminin.

	Femmes		Hommes	
	Placebo	Intervention	placebo	intervention
Bêta-carotène ($\mu\text{mol/l}$)	0,67	0,68	0,46	0,46
Alpha-tocophérol ($\mu\text{mol/l}$)	30,9	31,1	32,2	32,3
Vitamine C ($\mu\text{g/ml}$)	10,4	10,4	8,8	8,8
Sélénium ($\mu\text{mol/l}$)	1,08	1,09	1,13	1,14
Zinc ($\mu\text{mol/l}$)	12,9	12,9	13,5	13,5

Tableau XXV : Comparaison des statuts initiaux en antioxydants des participants à l'étude SUVIMAX. (26) (36)

- Résultats

En ce qui concerne les cardiopathies ischémiques, aucune différence n'a été observée entre le groupe supplémenté et le groupe placebo. Pour les cancers, des effets bénéfiques ont été observés, mais uniquement chez les hommes. Voyons maintenant les résultats obtenus sur la mortalité, l'incidence des cancers, du cancer de la prostate, et des cancers cutanés.

➤ **Effet de la supplémentation en antioxydants sur la mortalité** (figure 21) (38).

- chez les **hommes** :

Le risque de décès a été réduit de **37%** chez les hommes prenant la supplémentation (RR=0,63, $p<0,02$)

- chez les **femmes** :

Cette réduction du risque de mortalité n'a pas été retrouvée chez les femmes.

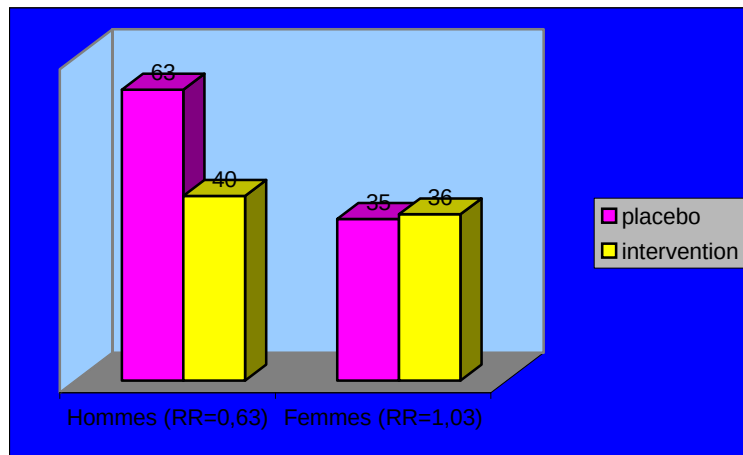


Figure 21 : Effet de la supplémentation en antioxydants sur la mortalité (38)

L'impact de cette supplémentation en antioxydants a également été mesuré sur l'incidence globale des cancers, toutes localisations confondues. Une fois encore, une différence hommes-femmes subsiste.

➤ **Effet de la supplémentation en antioxydants sur l'incidence des cancers** (figure 22)

- chez les **hommes** : (26) (37)

Le risque de développer un cancer, tous types confondus, a été réduit de 31% chez les hommes supplémentés (RR=0,69, $p<0,008$). Le risque relatif de cancer a également été mesuré en fonction du statut initial en antioxydants.

Statut initial en antioxydants	Vitamine C		Vitamine E		β-carotène	
	<11,4 μmol/l	>11,4 μmol/l	<15 μmol/l	>15 μmol/l	<0,3 μmol/l	>0,3 μmol/l
Risque relatif (RR) de cancer	RR=0,10 P<0,03	RR=0,83 P=0,28	RR=0,39 P=0,42	RR=0,76 P=0,07	RR=0,59 P<0,03	RR=0,88 P=0,50

Tableau XXVI: Comparaison du risque relatif de cancer en fonction du statut initial en vitamines C, E, et bêta-carotène* (26)

* ces résultats concernent le groupe des hommes supplémentés

Statut initial en antioxydants	Zinc		Sélénium	
	<10,7μmol/l	>10,7μmol/l	<0,75μmol/l	>0,75μmol/l
Risque relatif (RR) de cancer	RR=0,81 P=0,74	RR=0,74 P=0,034	RR=0,84 P=0,90	RR=0,73 P=0,027

Tableau XXVII: Comparaison du risque relatif de cancer en fonction du statut initial en Zinc et Sélénium. (26)

Dans le groupe placebo, il est apparu que les hommes qui ont développé un cancer étaient ceux dont les taux sanguins en β-carotène et en vitamines C et E étaient les plus bas.

Il a été observé un plus important effet protecteur de la supplémentation chez les hommes dont les statuts initiaux en vitamines C et E et en β-carotène étaient les plus faibles (état carencé), que chez les hommes dont les statuts étaient optimaux. Par contre, concernant le zinc et le sélénium, une diminution du risque de cancer a été observée chez les hommes dont les taux sanguins de ces oligo-éléments étaient les plus élevés.

- chez les **femmes** :

Ces effets bénéfiques n'ont pas été retrouvés chez les femmes, supplémentées ou non. Une légère diminution du risque de cancer a été observée chez les femmes dont les taux de vitamines C et E étaient plus bas. Néanmoins, le nombre de femmes ayant développé un cancer du sein au cours de l'étude est trop faible pour en faire une analyse statistique, comme cela a été fait pour le cancer de la prostate. Le fait que les statuts en vitamine C et en β -carotène de ces dernières soient bien plus élevés que ceux des hommes, est peut être à l'origine de l'absence de corrélation trouvée entre les statuts en antioxydants et le risque de cancer. Cette différence au niveau des taux sanguins d'antioxydants n'explique pas totalement la différence de résultats trouvés entre les hommes et les femmes. A noter toutefois, que les femmes participant à l'étude ont en moyenne 5 ans de moins que les hommes de cette étude.

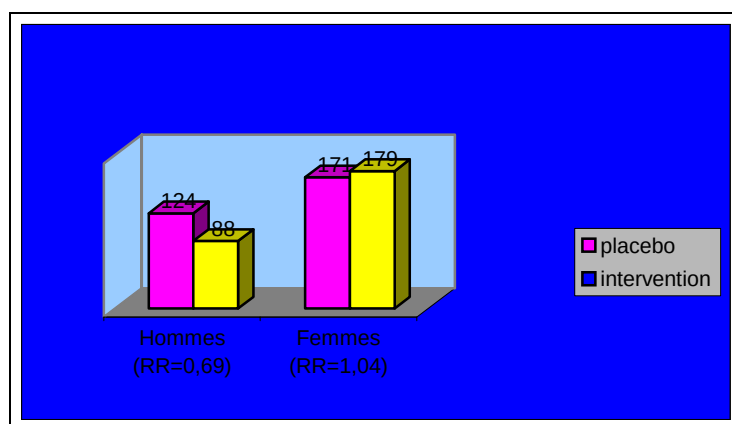


Figure 22 : Effet de la supplémentation en antioxydants sur l'incidence des cancers (37)

Il semble qu'un apport adéquat d'antioxydants réduise l'incidence des cancers tous sites confondus. Cette réduction ne concerne que les hommes, chez qui les statuts initiaux en antioxydants étaient plus faibles que ceux des femmes. Ainsi, le fait de compléter les apports en antioxydants de façon à ce qu'ils soient à leur taux optimal dans le sang apparaît plus bénéfique que chez les femmes, dont les statuts en antioxydants sont déjà élevés, par leur alimentation plus riche en fruits et légumes, et la présence d'œstrogènes dans le sang, qui ont eux aussi des propriétés antioxydantes.

Sur la période d'étude, les effets de la prise d'antioxydants ont été testés par type de cancers. Le cancer de la prostate et le cancer cutané sont les deux seuls types à avoir montré un effet délétère.

➤ **Effet de la supplémentation en antioxydants sur le risque de cancer de la prostate** (figure 23) (39).

- Une réduction (non-significative) de **12%** de l'incidence du cancer de la prostate dans le groupe supplémentation a été observée. Une distinction de l'incidence de la supplémentation en antioxydants sur la fréquence de cancer de la prostate a été faite selon que le taux de PSA est inférieur ou supérieur à 3 ng/mL.
- pour les hommes dont le taux de PSA était <3ng/mL lors de l'inclusion : une réduction significative ($p=0,009$) de **48%** du risque de cancer de la prostate a été trouvée
- pour les hommes dont le taux de PSA était >3ng/mL lors de l'inclusion : le risque relatif de cancer de la prostate est passé à 1,54 chez les hommes supplémentés.

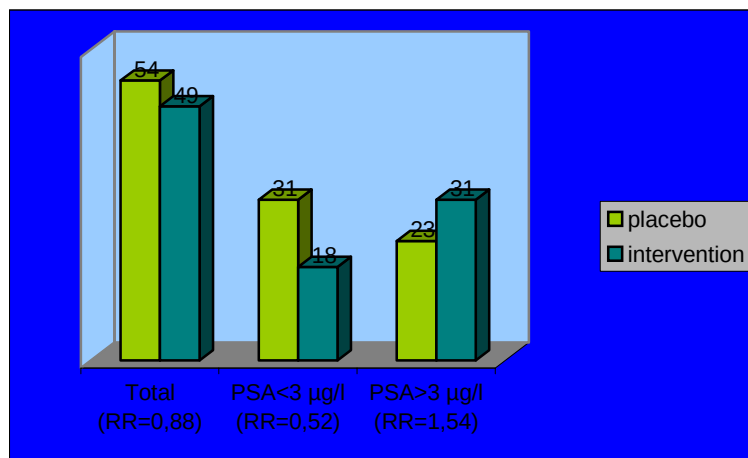


Figure 23: Effet de la supplémentation sur le cancer de la prostate (39)

Les résultats obtenus suggèrent que la supplémentation par des antioxydants à doses nutritionnelles aurait un effet préventif sur le risque de cancer de la prostate. Mais ce de façon différente selon le terrain du sujet. Si l'on associe le taux de PSA >3ng/mL au risque le plus élevé de dysplasie tissulaire, c'est dans ce cas que la supplémentation a des effets délétères.

Si les résultats trouvés ($RR = 1,54$) ne sont pas significatifs, deux raisons peuvent être envisagées :

- les petits effectifs ; $n = 23$ (placebo), et $n = 31$ (supplémentés)
- les doses sont nutritionnelles et l'on peut supposer qu'à des doses largement supérieures la significativité augmenterait.

On peut s'interroger sur les effets obtenus avec des doses correspondant à plusieurs fois les ANC.

Un second type de cancer a montré un rôle paradoxal du traitement ; le cancer cutané.

➤ **Effet de la supplémentation en antioxydants sur le risque de cancers cutanés**

(figure 24) (39).

- chez les **hommes** :
 - l'incidence des cancers cutanés tous types confondus est plus faible dans le groupe supplémente
- chez les **femmes** :
 - l'incidence des cancers cutanés tous types confondus est plus élevée dans le groupe supplémente

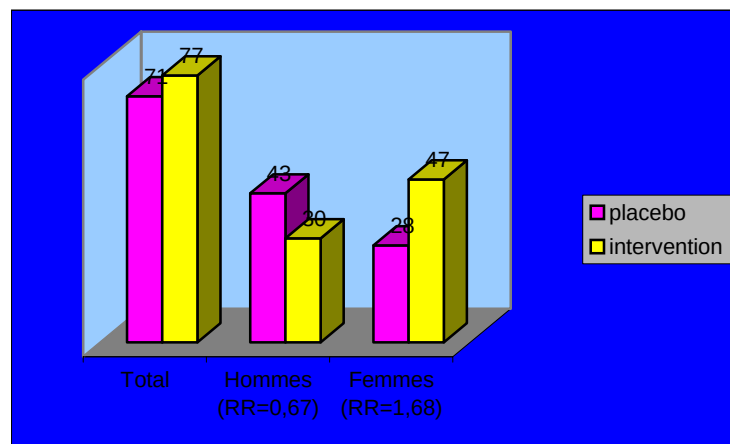


Figure 24: Effet de la supplémentation en antioxydants sur l'incidence des cancers cutanés
(39)

D'après ces résultats, la prise de compléments antioxydants diminue le risque de cancers cutanés chez les hommes, mais semble au contraire l'augmenter chez les femmes. On peut supposer que le fait que les femmes aient tendance à plus s'exposer au soleil que les hommes, constituerait un terrain à risque (peau agressée par les rayons UVA et B, dégâts tissulaires).

3.2.3 Discussion

➤ β-carotène et tabac (69) (43) (7)

La première génération d'essais d'intervention nous a beaucoup appris. En effet, la supplémentation en β-carotène était étudiée dans la prévention des cancers du poumon. De nombreuses études avaient montré une forte corrélation entre un faible apport de β-carotène par l'alimentation (ou une faible teneur sanguine en β-carotène), et un risque augmenté de cancer du poumon.

Or, les résultats des études ATBC et CARET (figurant dans les tableaux XXVIII et XIX), testant les effets d'une supplémentation en β-carotène sur le cancer, montraient, au contraire, un effet délétère de celui-ci.

Etude ATBC	Etude CARET
- réalisée sur des hommes fumeurs - supplémentation en α-tocophérol et/ou β-carotène - augmentation de 16% de l'incidence de cancer du poumon pour le groupe prenant du β-carotène - augmentation de 8% de la mortalité pour le groupe prenant du β-carotène	- réalisée sur des hommes ayant de l'asbestose, ou étant de gros fumeurs - association β-carotène-rétinol - augmentation de 28% de l'incidence de cancer du poumon - augmentation de 17% de la mortalité

Tableaux XXVIII et XXIX:Résultats dus au bêta-carotène lors des études ATBC et CARET (69)

(Les résultats de ces deux études ne sont pas comparables, étant donné que certains participants à l'étude CARET souffraient d'asbestose, ce qui n'est pas le cas pour l'étude ATBC).

La discordance entre les effets attendus (études de cohorte) et ceux obtenus (essais d'intervention) est difficile à interpréter.

Sur l'ensemble de ces études (1^{ère} et 2^{ème} génération), on a souvent pu observer des différences de caractéristiques, pouvant expliquer que les résultats diffèrent selon l'étude. Parmi elles, on trouve par exemple :

- la durée de l'étude (variable selon les études, il est plus difficile d'obtenir des résultats sur 2 ans d'étude, que sur 12 ans.)
- la dispersion de l'âge des sujets, les participants de l'étude PHS ont entre 40 et 84 ans. La grande hétérogénéité des populations étudiées nivelle les constatations dans un sens ou dans l'autre. D'après les résultats de l'étude PHS, aucun effet bénéfique ou délétère n'est ressorti. Il est possible qu'un effet bénéfique observé dans une tranche d'âge ait été contre-balancé par un effet délétère obtenu dans une autre tranche d'âge.
- la population étudiée, personnes fumeuses ou non, lieu de travail (manipulation de produits toxiques), environnement pollué. L'étude NIT Dysplasia Trial porte sur des sujets dont l'alimentation contient beaucoup de chlorure de sodium (conservation des aliments hors du froid par de la saumure), ce qui provoque une irritation chronique de l'estomac, et qui favorise le développement de cancer de l'estomac (cette population est d'ailleurs connue pour sa prévalence élevée de ce cancer).
- le statut en antioxydants initial des participants à l'étude (différence hommes-femmes)
- l'état de santé (la présence initiale de maladie, antécédent de cancer, ou cancer non visible cliniquement).

Dans les études CARET et ATBC, on obtient pour les mêmes doses :

- des effets délétères chez les personnes à risque
- des effets bénéfiques chez les sujets sains.
- les doses de micronutriments administrées (nutritionnelles, c'est à dire correspondant aux ANC, ou supérieures aux ANC, de 12 à 20 fois supérieures aux ANC pour les études PHS et WHS)

Tous ces critères doivent être pris en considération lors de la comparaison des résultats de chacune de ces études.

Aussi, il apparaîtrait pour les études ATBC et CARET, que l'augmentation de mortalité par cancer serait plus importante chez les plus gros consommateurs de tabac et d'alcool, et ce, à des doses d'antioxydants protectrices chez le sujet sain, ou ne présentant pas de facteurs de risque.

L'augmentation de l'incidence de cancer du poumon et de la mortalité de l'étude CARET est deux fois supérieure à celle observée dans l'étude ATBC. Cette différence est due à certains facteurs absents de l'étude ATBC :

- participation des femmes dans l'étude CARET
- participants malades, souffrant d'asbestose, dans l'étude CARET
- administration d'une forte dose de vitamine E, 25000 UI/jour (16750 mg d'alpha-tocophérol, soit AJR multipliés par 1675, et ANC par 1388).

Comme cela a été constaté lors du suivi post-intervention de l'étude CARET, les risques de mortalité par cancer du poumon et de mortalité totale sont majorés chez les femmes.

Le fait d'être une femme, et d'avoir un terrain à risque (asbestose, ou tabagisme), constituent-ils des facteurs de risque à la consommation de compléments antioxydants ?

L'effet délétère de la supplémentation en β -carotène sur le risque de cancer du poumon, chez les fumeurs (avec des effets similaires sur les cancers digestifs), a été mis en évidence par plusieurs études d'intervention, dont l'étude E3N (Etude épidémiologique de femmes de la mutuelle générale de l'éducation nationale).

L'étude E3N a donc cherché à montrer une interaction éventuelle entre la prise de β -carotène et le tabagisme sur le risque de cancers liés au tabac.

- Pour cette étude, 700 femmes ayant un cancer potentiellement lié au tabac ont été incluses.
- La durée de suivi est de 7,4 ans.
- La consommation en β -carotène est répartie selon quatre classes (trois tertiles de consommation alimentaire, le 4^{ème} regroupant les consommatrices de compléments de β -carotène).
- Les résultats sont les suivants :

Pour les femmes n'ayant jamais fumé :

- les risques relatifs de cancer sont compris entre 0,44 et 0,80, selon les tertiles.
- le risque absolu de cancer sur 10 ans est de 81,7 cas pour 10 000, lors d'un apport élevé en β -carotène, et de 181,8 cas pour 10 000, lors d'un faible apport.

➡ Un effet bénéfique d'une alimentation riche en β -carotène et d'une supplémentation a donc été observé.

Pour les fumeuses (anciennes et actuelles) :

- les risques relatifs de cancer sont compris entre 1,20 et 2,14 (ce dernier correspond au tertile consommant des compléments en β -carotène).
- le risque absolu de cancer sur 10 ans est de 174,0 cas pour 10 000 pour les faibles consommatrices de β -carotène, et de 368,3 cas pour 10 000 lors d'une forte consommation de β -carotène.

➡ L'exposition à des facteurs de risque oncologique inverse l'effet observé, et montre pour la même dose (protectrice chez les sujets sains) un risque majoré.

Les résultats de toutes ces études suggèrent que les personnes fumeuses, anciennes ou actuelles, doivent éviter de prendre des compléments alimentaires contenant du β -carotène

➤ Effets paradoxaux en fonction du statut initial en antioxydants (32) (38) (37) (10)

L'étude SU.VI.MAX a également mis en évidence des effets paradoxaux en fonction du sexe.

La supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants semble diminuer le risque de cancers (tous sites confondus) chez les hommes, mais l'augmenter chez les femmes.

La supplémentation ne serait efficace que chez les hommes ? Leur statut initial en antioxydants n'étant pas optimal, ils bénéficieraient totalement de la correction apportée par cette supplémentation. La diminution du risque de cancer est plus importante chez les hommes (supplémentés) dont le statut initial en antioxydants était bas, que chez les hommes qui étaient moins carencés.

Les femmes, qui consomment plus de fruits et légumes que les hommes, ont un statut initial en antioxydants plus élevé que celui des hommes. De plus, la présence d'oestrogènes, antioxydants, accentue davantage la différence avec les hommes.

Une étude (Clark *et al.*) mesurant l'effet d'une supplémentation en sélénium en fonction du statut initial des participants a été réalisée dans le cadre de la prévention du cancer. Comme dans le cas de l'étude SUVIMAX, il apparaît que l'effet de cette supplémentation est d'autant plus bénéfique que le taux de sélénium sérique est bas à l'entrée dans l'étude (figure 25).

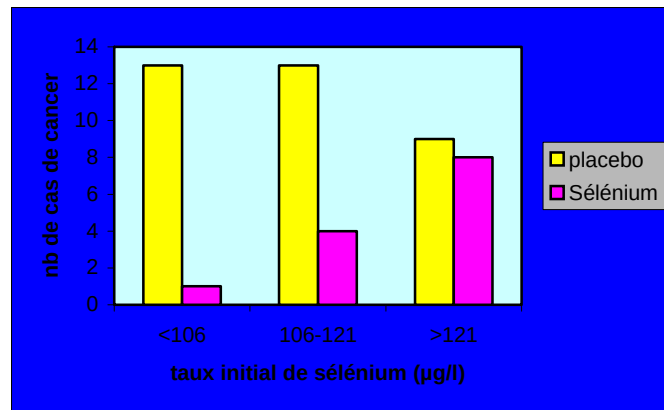


Figure 25 : Effet d'une supplémentation en sélénium selon le statut initial des participants à l'étude. (10)

➤ Effets en fonction de l'état de santé initial des participants

De nombreuses études ont testé les effets d'une supplémentation en antioxydants chez des personnes ayant initialement une pathologie :

- une dysplasie oesophagienne pour l'étude NIT Dysplasia Trial
- une forte consommation de tabac pour les études ATBC et CARET
- de l'asbestose pour l'étude CARET.
- un cancer (potentiellement lié au tabac) pour l'étude E3N.

Pour toutes ces études, il a été montré un effet délétère de la prise complémentaire d'antioxydants. Ainsi, on pourrait supposer que les vitamines et oligo-éléments antioxydants ont un effet préventif sur la pathologie cancéreuse, en l'absence de statut cellulaire altéré (dysplasie) ou exposition à des agents mutagènes (ou entretenant une inflammation chronique digestive), et un effet délétère lors de la présence initiale de cancer.

➤ Effets en fonction des doses administrées (nutritionnelles ou pharmacologiques) (60)

(Cas de la vitamine E)

Des études épidémiologiques montrent que la vitamine E a une action préventive contre le cancer. Certains essais d'intervention utilisant la vitamine E à forte dose dans le cadre d'une supplémentation, ont montré une augmentation non-significative de la mortalité totale.

Une méta-analyse de la relation dose-effet de la vitamine E sur le cancer a été entreprise

Au total, 135967 personnes ont participé à 19 essais cliniques. Parmi ces études, 9 ont testé la vitamine E seule, et 10, combinée à d'autres antioxydants. La médiane des doses utilisées dans ces différentes études est de 400 UI/jour, soit à peu près 268 mg (correspondant à des ANC multipliés par 9, AJR par 27 ; 1 mg d'alpha-tocophérol =1,49 UI). Dans les études abordées précédemment, seule l'étude CARET utilise des doses de vitamine E supérieures à 400 UI/jour (tableau XXX).

Etudes	
doses <400UI/jour (=268 mg d'α-tocophérol)	doses >400UI/jour (=268 mg d'α-tocophérol)
NIT Dysplasia Trial (=Linxian B)	CARET
NIT General Population Trial (=Linxian A)	
ATBC	
SUVIMAX	

Tableau XXX: Répartition des études de prévention primaire en fonction de la dose de vitamine E administrée. (118)

De nombreuses études épidémiologiques ont testé les effets de la vitamine E dans le cadre de la prévention du cancer. Aussi, la figure 26 représente les résultats obtenus par ces diverses études, en fonction de la dose de vitamine E administrée. Les études sont réparties de part et d'autre du graphique selon que les effets de la vitamine E soient bénéfiques ou délétères.

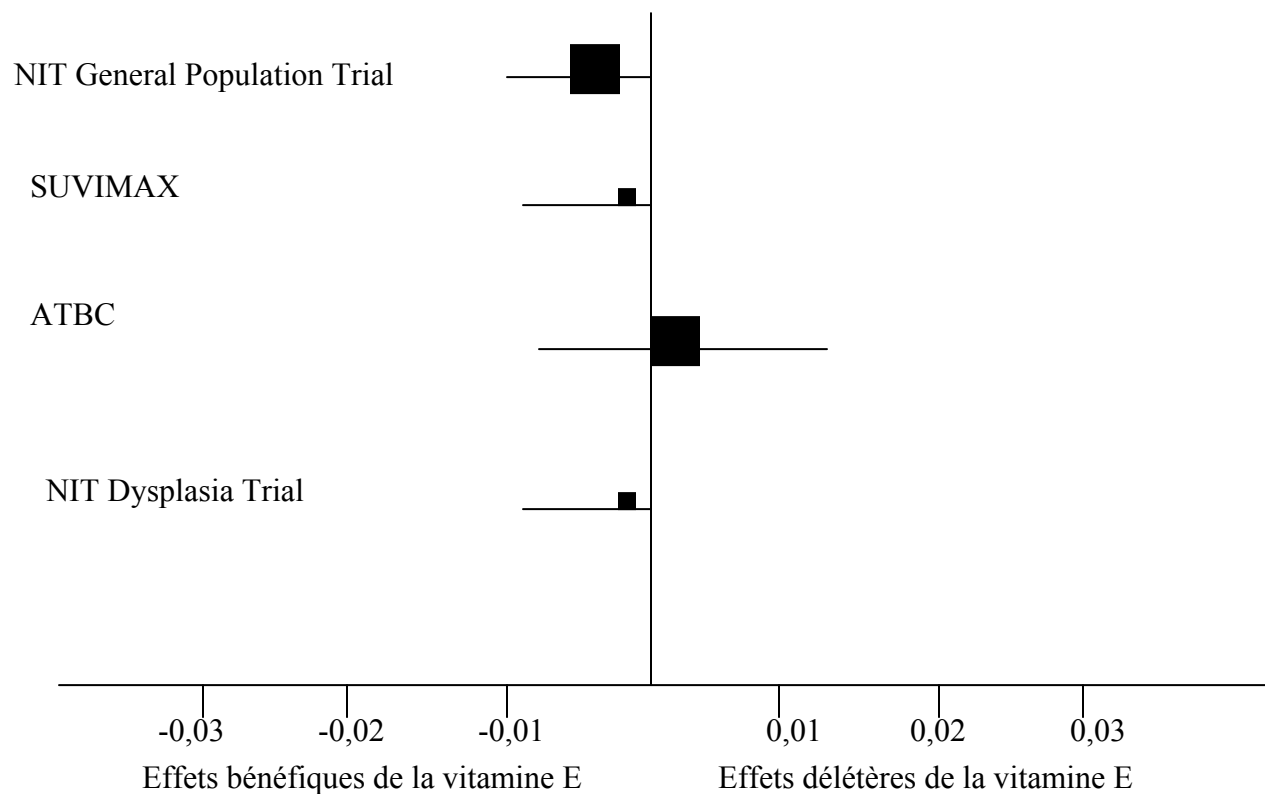


Figure 26 : Différences de risque de mortalité entre les études portant sur une supplémentation à haute et à faible doses de vitamine E. (118)

Au vu de ces résultats et des études précédentes, il convient donc d'éviter les compléments d'apports en antioxydants à hautes doses (doses pharmacologiques), et de n'administrer que des doses nutritionnelles, les plus proches des ANC (ou des AJR).

3.3 Antioxydants et chimiothérapie (74) (50) (12) (79)

La plupart des traitements anticancéreux sont basés sur la production de radicaux libres ; la radiothérapie, la photochimiothérapie, et certains médicaments de chimiothérapie.

Aussi, lors des traitements anticancéreux, les patients souffrent de nausées, vomissements, diarrhées, chute des cheveux, dus à la destruction des cellules par l'action cytotoxique de ce traitement. La prise de compléments alimentaires, avec ou sans antioxydants, pourrait contribuer à une amélioration de l'état général, par l'apport de nutriments essentiels (comme des vitamines, minéraux, protéines).

Contrairement à ce qui a été vu précédemment, dans le cadre de la prévention primaire, le nombre d'études de prévention secondaire, ou d'association antioxydants/chimiothérapie, réalisées est plus faible. Aussi, il convient de recommander la prudence dans l'utilisation des compléments alimentaires en association à une chimiothérapie, ou en prévention secondaire.

Deux points de vue différents concernant les effets des antioxydants en association avec les thérapies anticancéreuses coexistent :

- Certains auteurs prétendent que la prise de compléments antioxydants augmenterait l'action de la chimiothérapie, et améliorerait la qualité de vie des malades, en diminuant les effets secondaires (dus à la production de radicaux libres endommageant les cellules saines).

Les antioxydants protégeraient les cellules saines (en particulier au niveau de l'intestin et du follicule pileux), du stress oxydant induit par les cytostatiques.

- D'autres affirment qu'à trop fortes doses, les antioxydants protégeraient non pas les cellules saines, mais les cellules cancéreuses, et donc diminueraient les effets cytotoxiques des thérapies anticancéreuses, qui génèrent des radicaux oxygénés.

3.3.1 Effets théoriques des antioxydants lors d'une chimiothérapie (ou radiothérapie).

(90) (80) (6) (84)

Des études *in vitro* montrent que les antioxydants présents dans l'alimentation quotidienne (micronutriments antioxydants et autres composés présents) seraient capables d'induire l'apoptose des cellules. En effet, les vitamines C et E, le sélénium, et d'autres composés antioxydants (tels que les flavonoïdes) provoqueraient sélectivement l'apoptose des cellules cancéreuses, et au contraire, stimuleraient les cellules saines.

3.3.2 Etudes épidémiologiques de l'association antioxydants-chimiothérapie (ou radiothérapie)

(72) (73) (68) (25)

➤ Des données provenant du centre de recherche sur les vitamines et le cancer (Kedar N. Prasad, université du Colorado) montrent que les antioxydants (alpha-tocophérol et vitamine C) protègent les cellules cancéreuses lorsqu'ils sont administrés en dose unique avant la séance de radiothérapie.

Par contre, lorsque ces mêmes antioxydants sont administrés à haute dose avant et après l'irradiation, on observe une amélioration de l'efficacité de la radiothérapie sur les cellules cancéreuses, et une protection des cellules saines contre les méfaits des rayons.

➤ Les études menées par Fleischauer et Prasad semblent conclure aux mêmes résultats. Pour augmenter l'efficacité des chimio et radiothérapies, il serait préférable de débiter une supplémentation par des antioxydants avant la mise en place d'une thérapie anticancéreuse, et de la prolonger après la fin de ce traitement. Les études montrent que la prise de compléments vitaminiques et minéraux (doses précisées) diminue les effets indésirables des thérapies anticancéreuses (effets au long terme non étudiés).

➤ Une étude récente (2006), menée aux Etats-Unis, a observé l'effet *in vitro* de la vitamine E sur des cellules cancéreuses traitées par du tamoxifène. Lorsqu'on administre du tamoxifène seul (40µmoles) sur un type particulier de cellules cancéreuses (MCF-7), la prolifération cellulaire est diminuée de 95%. On ajoute de la vitamine E à la même dose de tamoxifène, sur le même type cellulaire, on observe cette fois-ci une augmentation de 60% de la prolifération cellulaire.

Sur un autre type cellulaire, le tamoxifène diminue de 68% la prolifération cellulaire. Après addition de vitamine E à la même dose de tamoxifène, la prolifération augmente de 32 à 100%, selon la dose de vitamine E (10 à 100 μ moles). L'effet étant maximal à la dose maximale de vitamine E (100 μ moles).

Ainsi, la vitamine E augmenterait le taux de prolifération des cellules traitées par tamoxifène, et ainsi, diminuerait l'efficacité de ce traitement anticancéreux.

La vitamine E diminuerait l'action du tamoxifène qui inhibe la prolifération des récepteurs à oestrogènes des cellules cancéreuses (du sein).

Les tocotriénols, composants de la vitamine E n'avaient encore jamais montré un tel effet dans aucune autre étude. Il faut attendre les résultats d'autres études portant elles aussi sur les effets des antioxydants associés aux thérapies anticancéreuses avant de conclure à un effet délétère avéré de la vitamine E sur l'efficacité du tamoxifène.

- Ces effets variés des antioxydants sur les traitements anticancéreux dépendent de plusieurs facteurs, incluant :
 - l'état du malade
 - son statut en composés antioxydants
 - le stade de sa maladie
 - le lieu de développement de son cancer
 - les doses d'antioxydants administrées
 - la fréquence et la durée de prise d'antioxydants

➤ Les effets d'une complémentation (à dose nutritionnelle) en antioxydants, dans le cadre de la prévention primaire, hors patients à risque, sont clairement établis. Une fois le diagnostic établi, leurs effets semblent varier en fonction du stade de développement du cancer, et de la supplémentation administrée. Les résultats des études soulignent l'ambiguïté de leur utilisation. Peu d'études testant l'impact d'une supplémentation en antioxydants lors d'un traitement anticancéreux ont été réalisées. Il semble vraisemblable qu'en limitant le stress oxydant on limite les dégâts sur les cellules saines, responsables entre autre des effets secondaires. Aucune étude mécanistique ne justifie cette hypothèse.

Aussi, on a trop peu de données pour conseiller, ou non sans avis médical, la prise de compléments antioxydants aux malades suivant une chimiothérapie. Même si une supplémentation n'avait que peu d'effets délétères, les conséquences seraient, elles, très importantes. Toute diminution, même faible, de l'efficacité d'une chimiothérapie, peut être à l'origine de résistance de la part des cellules cancéreuses.

Avant de conseiller aux malades atteints de cancer de prendre des antioxydants pendant leur chimio ou radiothérapie, il faut attendre que plus d'études sur le sujet soient réalisées, et que les effets des antioxydants soient totalement connus et maîtrisés.

Les recommandations restent inchangées : il faut avoir une alimentation équilibrée, et manger au moins 5 fruits et légumes par jour.

3.3.3 Antioxydants en post-chimiothérapie (10) (19) (23)

➤ L'essai clinique vu précédemment (figure 20) réalisé par Clark, *et al* (1996), a également montré que la supplémentation en sélénium (200 µg/j, soit ANC multipliés par 3) chez des personnes ayant un antécédent de cancer de la peau, pendant 4,5 ans, avait diminué de façon significative le risque de développer par la suite un cancer colorectal, mais pas celui du cancer de la peau. Le risque relatif de cancer colorectal trouvé lors de cette étude était 0,58.

Cette étude tend à conclure que le sélénium ne peut réduire le risque de développer un second cancer (de même localisation que le premier).

➤ Une étude récente, menée par Fleischauer, a conclu que la prise de vitamines C et E diminuait les risques de faire un second cancer du sein et de mortalité. La consommation de vitamine E (10-40 mg/j, correspond aux ANC) et C (60-500 mg/j, entre 1 et 5 fois les ANC) pendant 4 ans ou plus, avant que le diagnostic ne soit établi, réduit de 70 % les risques de rechute et de mortalité. Quand cette supplémentation commence après établissement du diagnostic, la vitamine E ne réduit plus que de 25 % ces risques. Quant à la vitamine C, elle ne montre pas d'effet protecteur significatif (seulement 10 % de réduction de ces risques).

Ces données suggèrent qu'une longue durée d'utilisation réduirait les risques de rechute de cancer du sein.

➤ **Skin Cancer Prevention Study (SCPS) (69)**

- L'étude

Cette étude fut la première à tester les effets du β -carotène sur les carcinomes récidivants. Il s'agit d'une étude :

- randomisée
- double-bras
- réalisée en double-aveugle.
- durée : 5 ans (1984-1989)

Les participants à cette étude étant divisés en deux groupes, un groupe recevant 50 mg/jour de β -carotène (ANC multipliés par 10), l'autre groupe recevant un placebo.

- Les participants

Les caractéristiques des participants sont :

- n=1805 personnes
- âge moins de 85 ans
- ayant un antécédent de carcinome
- à haut risque de récurrence.

- Résultats

Le risque relatif de récurrence de carcinome était 1,05 dans le groupe β -carotène.

Aucun effet bénéfique ou délétère n'a été observé dans cette étude.

➤ **Nutritional Prevention of Cancer Study (NPC): (69) (10) (18)**

- L'étude

L'objectif de cette étude est de déterminer si une supplémentation en sélénium peut diminuer l'incidence de carcinomes. Il s'agit d'une étude :

- randomisée
- double-bras
- réalisée en double-aveugle.
- durée : 4,5 ans, puis allongée à 7,9 ans (1989-1996)

Les participants à cette étude reçoivent :

- du sélénium (200µg/jour ; soit 3 fois la dose recommandée)
- ou un placebo.

- Les participants

Les caractéristiques des participants sont :

- n=1312 personnes
- âge entre 18 et 80 ans
- ayant un antécédent de carcinome

- Résultats

A la fin de l'étude, des résultats ont été publiés, montrant une diminution significative de l'incidence de certains cancers. La durée de cette étude a été prolongée de 3 ans. De nouveaux résultats, couvrant l'entière période d'étude, ont alors été publiés. Les résultats obtenus sont comparés tableau XXXI. Une augmentation non-significative (faible effectif) de l'incidence de cancers cutanés est apparue chez les personnes prenant quotidiennement du sélénium.

Diminution :	Durée d'étude de 4,5 ans	Durée d'étude de 7,9 ans
- de la mortalité	- 17%	- 21%
- de la mortalité par cancer	- 50%	- 41%
- de l'incidence totale de cancer	- 47%	- 25%
- de l'incidence de cancer de la prostate	- 63%	- 52%

Tableau XXXI : Comparaison des résultats obtenus avant et après prolongation de l'étude

On peut constater que les effets de la supplémentation semblent diminuer avec l'augmentation de la durée d'utilisation.

➤ Etude Bairati-Meyer (3) (4)

Un essai clinique a été mené au Canada (Bairati I, Meyer F, publiée en 2005), chez des malades traités pour un cancer ORL par de la radiothérapie. Cet essai a été réalisé dans le but de mesurer l'efficacité d'une supplémentation en antioxydants à prévenir :

- les effets secondaires de la radiothérapie
- la récurrence
- la survenue d'un second cancer primaire.

- L'étude

Cet essai clinique était :

- randomisé
- réalisé en double aveugle
- sur 540 personnes traitées en radiothérapie pour un cancer ORL.

La supplémentation contenait

- 400 UI (268 mg) de vitamine E (ANC multipliés par 22, AJR par 27)

Et/ou

- 30 mg de bêta-carotène par jour (ANC multiplié par 7,5)

Ces capsules de suppléments (ou de placebo) ont été prises du premier jour de la radiothérapie jusqu'à la fin de la troisième année après la fin de cette radiothérapie. Le suivi des participants a duré de 3,5 à 9 ans.

- Résultats

Il a été observé :

- une réduction de 62 % de la sévérité de certains effets secondaires de la radiothérapie avec l'association bêta-carotène et vitamine E, mais aucun effet avec la vitamine E seule.
- une augmentation de 40 % du risque de récurrence du cancer ORL.
- un risque de faire un second cancer multiplié par 2,4 pendant la prise de suppléments.

(Les effets de la supplémentation diminuent après l'arrêt de leur administration. Les risques de récurrence du cancer ORL, et de développer un second cancer diminuent eux aussi après l'arrêt de la supplémentation).

Ces résultats suggèrent que la prise d'antioxydants à hautes doses pendant une période prolongée n'a pas les effets attendus, à savoir une réduction des risques de récurrence et de survenue d'un second cancer. L'étude Fleischauer (vue précédemment) concluait à un effet bénéfique apporté par une supplémentation.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer les résultats trouvés par Bairati :

- administration de bêta-carotène (dans la supplémentation) chez des sujets fumeurs, ayant développé un cancer ORL
- après un cancer ORL on observe fréquemment des cancers secondaires.

Ce que l'on peut aujourd'hui affirmer, c'est que le nombre d'études menées sur l'action des antioxydants pendant une chimiothérapie (ou radiothérapie), ou après un traitement anticancéreux est encore insuffisant pour conclure à un effet bénéfique ou délétère d'une supplémentation. De plus, les études ne sont pas réalisées avec les mêmes associations d'antioxydants, ni aux mêmes doses, etc. De nombreux biais persistent, mais des interrogations surgissent.

3.3.4 Administration d'antioxydants pour lutter contre la dénutrition associée au cancer.

(61) (11) (75) (27).

Malgré des effets variables lorsqu'ils sont administrés concomitamment aux chimiothérapies, les antioxydants ont un rôle important à jouer pendant ce traitement.

A cause de leur cancer, et de leur traitement lourd, beaucoup de malades sont carencés en nutriments essentiels. Les effets secondaires des traitements anticancéreux (chimiothérapie et radiothérapie) sont multiples, citons ; l'anorexie, les nausées, les vomissements, la diarrhée, la constipation, les mucites, les difficultés à avaler, des douleurs chroniques, de la fièvre, une altération de l'état général. Ils conduisent à un état de dénutrition du sujet.

De plus, après une séance d'irradiation, on peut observer une chute des statuts vitaminiques et d'antioxydants intrinsèques. Les oncologues assurent que le statut en antioxydant remonte rapidement après l'irradiation. Malheureusement, ce n'est pas toujours le cas. Des scientifiques hollandais (Leiden University Medical Center, Holland) ont trouvé que les niveaux intrinsèques des antioxydants restent bas un certain temps après une irradiation. Alors il est très important de restaurer au plus vite ces statuts. La prise d'antioxydants par voie orale ou intraveineuse pourrait être utile pour pallier la malnutrition des malades. Cette utilisation ne pourrait

se faire que dans le cadre d'une prise en charge médicale, avec des doses à adapter au malade, et une durée d'utilisation précise.

Une étude italienne (2004) a mesuré l'effet d'une complémentation alimentaire chez des patients ayant une tumeur de stade avancé, traités par chimiothérapie, radiothérapie (ou autre soin) et cachectiques. Ce complément alimentaire fut administré pendant 16 semaines, il contenait (entre autre):

- des polyphénols (400mg)
- des acides gras de type n-3.
- de la lysine (sous forme de sel ; 2,7 g/jour)
- de la vitamine E (400 mg/jour ANC multipliés par 13)
- de la vitamine A (30000 UI/jour ANC multipliés par 6)
- de la vitamine C (500 mg/jour ANC multipliés par 6)

Pendant toute la durée de cette étude, divers paramètres étaient fréquemment surveillés chez les participants, tels que:

- le poids corporel
- l'appétit
- les quantités de cytokines pro-inflammatoires
- la protéine C-réactive
- les taux sanguins en espèces réactives de l'oxygène, et en enzymes antioxydantes.

Les 14 participants à cette étude (non-randomisée) avaient un symptôme de cachexie lié à un cancer de stade avancé.

Après 16 semaines de prise de ce complément alimentaire, les résultats (tableau XXXII) furent les suivants :

- 5 patients ont vu leur état de santé s'améliorer
- 3 d'entre eux ont gardé un état stable
- l'état de santé de 6 malades s'est dégradé.

Paramètres	initialement	après 1 mois (25 participants)	après 2 mois (20 participants)	après 4 mois (14 participants)
- poids (kg)	51,3±0,1	52,7±11,1	55,3±10,6	58,1±12,4
- appétit*	4,79±2,7	6,71±2,1	7,2±1,8	8±2
- quantité de ROS (FORT**)	496,2±91,9	442,3±96,2	425,9±89,4	434,6±108,1
cytokines pro- inflammatoires :				
- IL-6 (pg/ml)	14,9±7,5	10,7±7,7	8,5±6,5	7±4,9
- TNF- α (pg/ml)	32,5±21,8	21,8±18,8	19,4±16,6	18,7±19,5

Tableau XXXII : résultats obtenus après 1, 2, 4 mois de complémentation alimentaire chez des personnes cachectiques. (27) (*L'appétit est évalué par une échelle visuelle notée de 0 à 10. **Une unité FORT correspond à 0,26 mg/l de H₂O₂)

Pour les paramètres suivis, le bilan de cette étude est :

- le poids a augmenté entre les 2^{ème} et 4^{ème} mois.
- les quantités d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), et de cytokines pro-inflammatoires ont diminué significativement au cours des 2 premiers mois, pour ensuite remonter après 4 mois. La différence entre la quantité de ROS initiale, et celle obtenue après 4 mois est tout de même négative.
- la qualité de vie s'est sensiblement améliorée pour les malades (augmentation de l'appétit au cours des 2 premiers mois, et diminution de la sensation de fatigue.)

Ces résultats sont très encourageants, dès le 2^{ème} mois, une amélioration de l'état général des malades est visible. Les personnes pour lesquelles la qualité de vie était nettement améliorée étaient également celles dont les paramètres biologiques suivis étaient les meilleurs. Ces effets positifs dans le cadre d'une cachexie méritent d'être approfondis, et d'être étudiés à plus grande échelle (ici 14 participants). Cette étude ouvre donc la voie à beaucoup d'autres. Cependant, la quantité de ROS augmentant après 4 mois d'utilisation, cela soulève la question de la durée d'utilisation de ces produits, au delà de leur efficacité sur la cachexie.

Au vu des différentes études analysées, une synthèse peut être effectuée en fonction des sujets : le sujet sain, le sujet à risque, le sujet atteint de cancer traité par chimiothérapie, le sujet en rémission (tableau XXXIII), même si les études sont difficiles à comparer (les doses administrées varient selon les études : pour certaines, les doses sont inférieures ou égales aux ANC, pour d'autres, elles sont supérieures aux ANC).

✓ Utilisation des antioxydants en prévention primaire

○ chez le sujet sain

Les résultats observés chez les sujets sains et non à risque montrent des effets bénéfiques de l'administration d'antioxydants :

- réduction du risque de mortalité (toutes causes confondues, et mortalité par cancer)
- une diminution de l'incidence des cancers (tous sites confondus)

Ces résultats sont retrouvés plus particulièrement chez les hommes (SUVIMAX).

○ chez le sujet à risque

Le terme sujet à risque inclut les fumeurs, actuels et anciens, les femmes (par leur statut sanguin en antioxydants, et la présence des oestrogènes eux-mêmes antioxydants), les personnes ayant un statut en antioxydants normal à élevé, les sujets porteurs de lésions à risque (dysplasie asbestose, polypes, etc.), ou de tumeurs malignes, les personnes dont le lieu de travail ou d'habitation est pollué (produits chimiques, toxiques).

Pour ce groupe de personnes, les études ont montré des effets délétères de la supplémentation en antioxydants (à haute dose, sur une durée prolongée) :

- augmentation du risque de mortalité (toutes causes confondues, et mortalité par cancer)
- augmentation de l'incidence de cancer (tous sites confondus)

✓ Utilisation des antioxydants au cours d'une chimiothérapie

Le but d'une supplémentation par antioxydants chez un malade sous traitement anticancéreux serait de diminuer les effets secondaires de ces thérapies. D'après les quelques études réalisées sur ce sujet, il apparaîtrait préférable de commencer une supplémentation avant la mise en place d'une thérapie anticancéreuse, et de la continuer après la fin de cette thérapie. Néanmoins, un nombre trop faible d'études concernant l'utilisation des antioxydants au cours d'une chimiothérapie a été réalisé, en comparaison à leur utilisation en prévention primaire. De même, on manque d'informations sur les doses à ajuster, la durée du traitement, l'implication de ce traitement sur le risque de récurrence.

Aussi, pour l'instant il semble nécessaire d'avoir plus d'éléments et de recul pour conseiller ou non la prise de compléments antioxydants aux malades sous chimiothérapie.

✓ **Utilisation des antioxydants en post-chimiothérapie, ou prévention secondaire**

Les études semblent indiquer que la prise d'antioxydants chez des personnes ayant un antécédent de cancer pourrait avoir des effets délétères, et pourrait augmenter le risque de développer un second cancer. Néanmoins, leur utilisation semblerait bénéfique chez les personnes cachectiques. La supplémentation en antioxydants (à des doses supérieures aux ANC) augmenterait l'appétit des malades, augmenterait leur poids corporel, et diminuerait la quantité de radicaux libres de l'oxygène présents dans leur organisme. Cependant ce dernier effet tendrait à diminuer à mesure que la durée d'utilisation augmente. L'effet des antioxydants en post-chimiothérapie n'a pas été encore clairement établi, les études portant sur le sujet n'étant pas assez nombreuses.

Situation	Effets d'une supplémentation en antioxydants	
	(sujet sain)	(sujet à risque)
Prévention primaire	bénéfiques	délétères
Au cours chimiothérapie	effets et doses à utiliser, et durée d'utilisation non clairement établis	
En post-chimiothérapie	effets et doses à utiliser, et durée d'utilisation non clairement établis. Pour l'instant : - diminution des effets secondaires de la chimiothérapie - augmentation de la prise de poids et de l'appétit - mais question de la durée d'administration	

Tableau XXXIII : Résumé des effets des antioxydants selon le consommateur

Nous venons de voir différentes études épidémiologiques, avec les résultats obtenus pour chaque groupe de population (sujets sains, à risque, sous chimiothérapie, en post-chimiothérapie). De nombreux compléments alimentaires contenant des antioxydants sont disponibles à l'officine. Le pharmacien d'officine a donc un rôle de conseiller vis à vis des consommateurs de ces produits. Il doit vérifier que les produits disponibles dans son officine respectent le décret réglementant les compléments alimentaires. Son rôle est également d'adapter le complément antioxydant à chacun des consommateurs, notamment pour les personnes à risque.

3. Pratique officinale : quels conseils apporter aux compléments alimentaires contenant des antioxydants.

Théoriquement, une alimentation riche en fruits et légumes (5 par jour) couvre les besoins de notre organisme en antioxydants. Malheureusement, les sources exogènes de radicaux libres font partie de notre quotidien ; la pollution, le tabagisme, le stress, ou encore l'exposition prolongée au soleil, font que nos besoins en antioxydants sont augmentés. De plus, notre consommation de fruits et légumes reste insuffisante, les consommateurs s'orientant plutôt vers des aliments riches en sucres et en graisses. Outre le fait que l'augmentation du nombre de radicaux libres soit à l'origine du stress oxydant, impliqué dans les cancers et d'autres maladies dégénératives, les études épidémiologiques ont montré que le risque de développer un cancer était plus élevé chez les personnes ayant un faible taux sanguins en antioxydants.

Il devient alors évident que pour préserver notre capital antioxydants, et ainsi éviter les méfaits des radicaux libres. Il peut être nécessaire, sous certaines conditions et de façon temporaire (sous forme de cures), de prendre des compléments alimentaires renfermant des antioxydants. Il faudra bien distinguer la nuance entre complémentation et supplémentation spontanée de la part des clients. La prise vise dans un cas à compléter le déficit nutritionnel pour un appoint, afin d'atteindre les ANC (ou AJR). Dans le cas d'une supplémentation, la prise vise à renforcer les effets des antioxydants chez des sujets ayant déjà des taux sanguins normaux. Toute la difficulté est de comprendre et faire comprendre l'intérêt d'une complémentation et les risques d'une supplémentation. Il n'en reste pas moins que dans les deux cas les risques peuvent être supérieurs aux bénéfices, pour un usage prolongé ou sur un terrain cellulaire modifié.

- ✓ La prise de ces compléments ne viendra en aucun cas remplacer une alimentation équilibrée et variée.
- ✓ Les doses d'antioxydants administrées devront être nutritionnelles (proches des AJR ou au mieux des ANC).
- ✓ Sa durée d'utilisation devra être courte (1 mois par exemple.)
- ✓ Les « cures » d'antioxydants ne devront pas être répétées
- ✓ La formule devra être adaptée à l'utilisateur, en tenant compte de la présence ou non de facteurs de risque (essentiellement pour le bêta-carotène).

La plupart des compléments alimentaires contiennent plusieurs antioxydants ; vitamines A, C, E, sélénium et zinc. Ces formules favorisent la synergie de ces composants. Certaines formules y associent des composés polyphénoliques.

Longtemps, la réglementation française a situé les compléments alimentaires à la frontière du médicament: «le complément alimentaire est un produit destiné à être ingéré en complément de l'alimentation courante afin de pallier l'insuffisance réelle ou supposée des apports journaliers. Il n'entre pas dans le cadre des produits destinés à une alimentation particulière.»

Depuis, un décret précisant la réglementation des compléments alimentaires est paru. Il s'agit du décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Ce décret comporte des articles relatifs au rôle du pharmacien, quant à la conformité (à ce décret) des produits disponibles et mis en vente dans son officine.

Nous allons voir les principaux articles de ce décret, et ce que cela implique pour le pharmacien d'officine. Ensuite nous parlerons du rôle du pharmacien lors du conseil sur les compléments alimentaires, en fonction du consommateur et des données épidémiologiques pouvant s'y rapporter. Enfin, la composition de certains compléments alimentaires sera analysée.

3.1 Réglementation des compléments alimentaires (119)

Le décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 permet de fixer la définition du complément alimentaire, et de le différencier d'un médicament.

- ✓ Les compléments alimentaires sont considérés comme des denrées alimentaires, et doivent être présentés comme tels. Un complément alimentaire n'est donc en aucun cas un médicament, et à ce titre, il ne peut être attribué à ces produits des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison de maladie.
- ✓ La composition de ces compléments alimentaires doit faire strictement partie de la liste de produits utilisés :
 - Vitamines
 - Minéraux
 - Substances chimiquement définies ayant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques
 - Plantes et préparations de plantes ayant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques
 - Les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine.
 - Les autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue

Toute substance ayant des propriétés pharmacologiques est exclue. De même, les doses de ces composés doivent être physiologiques, ou nutritionnelles, mais non pharmacologiques ; elles ne doivent pas dépasser les apports de référence (soit 1 à 3 fois les AJR). En effet, le but des compléments alimentaires est de compléter le régime alimentaire normal, et non de le suppléer. Des teneurs maximales admissibles pour chacun des composants de ces produits ont été fixées lors de ce décret.

- ✓ Ces substances ne doivent en aucun cas être préjudiciables à la santé du consommateur, et doivent répondre à des critères d'identité et de pureté.
- ✓ La nature et les résultats des vérifications et contrôles réalisés lors de la fabrication de ces produits doivent être communiqués à la direction générale de la consommation
- ✓ L'étiquetage des compléments alimentaires doit porter les mentions suivantes :

- Le nom des catégories de nutriments ou substances présents dans le produit (ou une indication relative à la nature de ces substances)
- La quantité des composés présents dans le produit est indiquée sous forme numérique, ces quantités doivent être également exprimées en pourcentage des valeurs de référence
- La portion journalière de produit dont la consommation est recommandée
- Un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée
- Une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié.
- Un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants.
- ✓ Le responsable de la première mise sur le marché doit informer de la mise sur le marché de son produit et transmettre un modèle de son étiquetage à la direction générale de la concurrence, de la consommation, et de la répression des fraudes.
- ✓ Il est interdit de distribuer à titre gratuit ou de mettre en vente des compléments alimentaires ne répondant pas aux dispositions de ce décret.

Il existe une très grande variété de compléments alimentaires disponibles à l'officine, aussi nous nous intéresseront plus particulièrement sur ceux contenant des composés antioxydants.

3.2 Les compléments alimentaires antioxydants vendus à l'officine.

3.2.1 Le rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine a un rôle de conseiller pour les consommateurs de compléments alimentaires, qu'ils contiennent ou non des antioxydants. Suite au décret paru en mars 2006, la composition des compléments alimentaires a été réglementée. Le pharmacien d'officine doit donc s'assurer que les compléments alimentaires disponibles à l'officine, répondent aux critères exigés par ce décret, tant au niveau de la composition qualitative (substances et nutriments présents dans le produit) que quantitative des produits.

Les compléments alimentaires ne doivent pas être préjudiciables à la santé de leurs utilisateurs. Le pharmacien doit vérifier que les doses contenues dans le produit, figurant sur l'étiquette, sont conformes aux apports de référence (1 à 3 fois les AJR), et que ses constituants figurent sur la liste de substances autorisées. Ensuite, lors de la vente d'un de ces produits, il conseille une modération de leur consommation, en insistant sur le fait la prise de ces produits ne peut remplacer une alimentation variée et équilibrée. Il doit aussi effacer l'idée associant vitamines et oligoéléments aux substances naturelles sans danger. Il doit mettre en garde d'une utilisation abusive, dépassant les apports journaliers recommandés. Ces produits peuvent être utilisés sous forme de cures (annuelles par exemple), mais leur utilisation prolongée n'est pas recommandée.

La réglementation autorise la commercialisation de compléments pouvant conduire à une utilisation journalière de une à trois fois les apports journaliers recommandés, ce qui peut déjà poser la question du risque sur un terrain dysplasique (cf. études).

Contrairement à ce que l'on a pu penser pendant longtemps, la supplémentation en antioxydants ne semble pas bénéfique pour tous, ni à tous les moments de la vie d'un individu. Si les études nous l'avons vu, restent contradictoires, avec pour beaucoup d'entre-elles de nombreux biais et limites, elles ont aujourd'hui le mérite de souligner l'absence de consensus sur l'innocuité de ces éléments nutritionnels. Plusieurs notions sont essentielles pour le conseil officinal :

- La consommation chez tout un chacun de cinq fruits et légumes par jour reste un objectif à atteindre pour une prévention efficace. Ces compléments peuvent, dans les conditions normales d'emploi (doses, durée), être un bon moyen de rééquilibrer une alimentation ne permettant pas de maintenir un capital en antioxydants à même de protéger l'individu.

- Pour un même individu, l'intérêt et le risque d'une supplémentation diffèrent selon l'âge. Il semble aujourd'hui que si le risque reste négatif en l'absence de toute pathologie cancéreuse chez le sujet jeune, il augmente avec le vieillissement associé à une dysplasie de certains tissus. Après 60-70 ans d'exposition de l'organisme à différents xénobiotiques susceptibles de conduire à des déviations cellulaires, l'utilisation de substances limitant la mort cellulaire n'est pas forcément bénéfique.

L'existence d'une exposition à des agents toxiques procancérigènes (depuis des dizaines d'années) ;

- habitudes alimentaires à risque (alcool, toxiques alimentaires néoformés, etc.)
- tabac
- exposition professionnelle (à des produits chimiques par exemple)

conduit à être plus que prudent sur une utilisation excessive (doses) et prolongée de ces compléments alimentaires.

L'élément nouveau est donc une certaine prudence en l'absence de certitudes et d'études claires sur les différents terrains les plus à risque. Le pharmacien limitera dans tous les cas la durée de ces cures et surtout laissera passer le message :

- de privilégier les sources naturelles qui conduisent par ailleurs à un rééquilibrage nutritionnel.
- de ne pas considérer les éléments contenus dans ces compléments comme sans risque pour la santé, dans n'importe quelles conditions d'utilisation.

Il faut inciter les consommateurs à la prudence quant aux produits qu'ils consomment ; en effet, les sites Internet proposent parfois des compléments alimentaires aux formules beaucoup trop concentrées. La multiplicité des points de ventes majeure la possibilité d'une consommation excessive de ces produits.

Comme lors de la vente de médicaments conseils, lors de la vente de compléments antioxydants, le pharmacien doit adapter le produit au consommateur, en fonction de la présence ou non de facteurs de risque chez cette personne. Aussi, pour un fumeur, on proposera un complément alimentaire ne contenant pas de bêta-carotène.

3.2.2 Quelques exemples de compléments alimentaires antioxydants (97) (105) (108) (114)

Il existe de nombreux compléments alimentaires contenant des antioxydants, fabriqués par différents laboratoires, nous en avons sélectionnés quelques uns à titre d'illustration. Le but n'étant pas d'être exhaustif, mais de montrer la variété de produits rencontrés et le problème de leur vente. Le choix des produits dont nous allons parler s'est porté sur des gammes connues dans ce domaine, et sur des différences de composition tant quantitative que qualitative de ces produits. La composition de chacun des complexes antioxydants cités figure au tableau XXXIV.

Produits, laboratoire	Composition (par gélule)	
Biotho®, Nutergia 	Vitamine C : 60 mg Bêta-carotène : 4,8 mg Lutéine : 4 mg Anthocyanes : 2 mg Viniférine : 70 µg Manganèse : 340 µg Sélénium : 40 µg	Vitamine E : 10 mg Citroflavonoïdes : 15 mg Polyphénols de thé : 4 mg Resvératrol : 200 µg Zinc : 600 µg Cuivre : 150 µg
Biocébé®, Nutergia 	Vitamine A : 0,18 mg Vitamine B2 : 1,6 mg Vitamine B5 : 6,0 mg Vitamine B8 : 0,15 mg Vitamine C : 100,0 mg Vitamine E : 10,0 mg Zinc : 9,3 mg	Vitamine B1 : 1,4 mg Vitamine B3 : 18,0 mg Vitamine B6 : 2,0 mg Vitamine B9 : 0,2 mg Vitamine D : 5,0 µg Citroflavonoïdes : 10,0 mg Chrome : 10,0 µg
Ergy C®, Nutergia 	Vitamine C : 450 mg Calcium : 36 mg Oligomères procyanioliques (OPC) : 3,44 mg Vitamine B2 : 0,9 mg Resvératrol : 0,2 mg	(pour une cuillère-dose de 1,25g)
Sélénium-ACE®, Richelet (Merck)	Vitamine A : 0,3 mg Vitamine C : 60 mg Vitamine E : 10mg Sélénium : 0,075 mg	

Oxybiane®, Pileje 	Bêta-carotène : 2 mg Vitamine B1 : 1,4 mg Niacine : 18,0 mg EN Acide folique : 200,0 µg Zinc : 15,0 mg Polyphénols extraits de marc et de pépins de raisin : 1,1 mg	Vitamine E : 10,0 mg α-ET Vitamine B2 : 1,6 mg Vitamine B6 : 2,0 mg Vitamine C : 60,0 mg Porphyril HSP® : 10 mg**
Oxybiane Sélénium®, Pileje 	Bêta-carotène : 2 mg Vitamine B1 : 1,4 mg Niacine : 18,0 mg EN Acide folique : 200,0 µg Zinc : 15,0 mg Polyphénols extraits de marc et de pépins de raisin : 1,1 mg Porphyril HSP® : 10 mg**	Vitamine E : 10,0 mg α-ET Vitamine B2 : 1,6 mg Vitamine B6 : 2,0 mg Vitamine C : 60,0 mg Sélénium : 60 µg
Visiobiane anti-âge®, Pileje 	Vitamine E : 10,0 mg α-ET Vitamine B2 : 0,8 mg Vitamine C : 30,0 mg Huile de poissons source d'EPA et de DHA Porphyril HSP® : 65 mg**	Vitamine B1 : 0,7 mg Niacine : 9,0 mg EN Lutéine : 5 mg
Superoxylase®, Léro 	Bioflavonoïdes : 60 mg (issus de 100 mg d'extrait d'orange amère) Vitamine C : 60 mg Vitamine E naturelle : 10 mg Alpha-carotène : 0,15 mg Zeaxanthine : 0,03 mg manganèse : 1 mg Zinc : 15 mg	Lycopène : 0,58 mg Cryptoxanthine : 0,04 mg Lutéine : 0,02 mg Sélénium (levure sélénisée) : 50 µg Bêta-carotène naturel : 4,9 mg
Biopitum ARL®, Boiron	Vitamine C : 60 mg Zinc : 7,5 mg Vitamine E : 5 mg	Magnésium : 30 mg Sélénium : 37,5 µg Bêta-carotène : 2,4 mg
Optimal nutrition antioxydant®, Arkopharma 	Bêta-carotène : 4,8 mg Vitamine E : 10 mg Zinc : 15 mg Coenzyme Q10 : 6 mg	Vitamine C : 120 mg Sélénium : 50 µg Lutéine : 3 mg Extraits de pépins de raisin : 30 mg

Tableau XXXIV : Composition (par unité de prise) de quelques compléments alimentaires antioxydants.

** A noter, la présence de Porphyril HSP® (extrait de *Porphyra umbilicalis*), qui est un ingrédient breveté Pileje.

D'après le décret de mars 2006, les doses journalières de substances à usage alimentaire présentes dans les compléments alimentaires ne doivent pas dépasser les apports de référence, correspondant à des AJR multipliés par 1 à 3.

Le tableau XXXV indique les doses recommandées par le fabricant concernant les produits précédemment cités (tableau XXXIV), ainsi que leurs limites d'utilisation pour les groupes de personnes à risque.

Produits, laboratoire	Dose journalière recommandée par le fabricant	Utilisations préconisées par le fabricant
Biotho®, Nutergia 	2 à 4 gélules	Ce complexe contient du bêta-carotène, il n'est pas recommandé pour les fumeurs
Biocébé®, Nutergia 	2 à 4 gélules	Ce complexe ne contient pas de bêta-carotène.
Ergy C®, Nutergia 	2 à 3 cuillérées-dose	Les doses de vitamine C contenues dans une cuillérée-dose de ce complexe sont très supérieures aux ANC. (ne contient pas de bêta-carotène, ni de vitamine A)
Sélénium-ACE®, Richelet (Merck)	1 comprimé	Il ne contient pas de bêta-carotène
Oxybiane®, Pileje 	1 gélule	Contient du bêta-carotène, il est donc pas recommandé chez les fumeurs

Oxybiane Sélénium®, Pileje 	1 gélule	Contient du bêta-carotène, il est donc pas recommandé chez les fumeurs
Visiobiane anti-âge®, Pileje 	1 gélule	Ne contient pas de bêta-carotène, ni de vitamine A.
Superoxylase®, Léro 	1 gélule	Ce complexe contient du bêta-carotène, il n'est pas recommandé chez le fumeur. Il contient également des lycopènes, connus pour leur action protectrice contre le cancer de la prostate.
Bioptimum ARL®, Boiron	1 comprimé	Ce complexe contient du bêta-carotène, il n'est pas recommandé chez le fumeur
Optimal nutrition antioxydant®, Arkopharma 	3 gélules	Ce complexe contient du bêta-carotène, il n'est pas recommandé chez le fumeur

Tableau XXXV : Comparaison des doses recommandées par le fabricant à celles des ANC, et limites d'utilisation de certains compléments alimentaires antioxydants

Globalement, à qui conseiller ces compléments :

- Tous les sujets sans antécédents cancéreux associés à des conseils d'utilisation et de rééquilibrage nutritionnel, avec une restriction quant à la durée, et au choix des doses.
- Le conseil du sujet sous chimiothérapie reste du domaine du médecin, qui jugera de la nécessité ou non d'associer une complémentation. Là encore, en l'absence de certitude, la prudence est de mise pour la vente libre.

On peut s'interroger sur l'utilisation prolongée de certains produits, conduisant à prendre 15 à 20 mg de bêta-carotène, et 30 à 40 mg de vitamine E par jour, doses qui dans l'étude ATBC par exemple, avait révélé une augmentation de 8 % de la mortalité globale, et de 16 % de l'incidence du cancer du poumon.

Conclusion

De nombreuses personnes consomment chaque jour des compléments alimentaires à base d'antioxydants, comme élément de prévention de la santé. Les réseaux de distribution des compléments alimentaires sont très étendus ; pharmacies, parapharmacies, Internet, vente par correspondance, aussi il est important de faire le point sur nos connaissances actuelles afin que la consommation de ces produits ne se banalise pas.

Face à une pression médiatique importante, face à des gammes et points de vente sans cesse croissants, la tentation de multiplier ses achats et donc ses prises de compléments alimentaires est grande. Vieillesse, cosmétologie, etc. sont autant d'indications qui majorent le nombre de consommateurs et les risques de voir apparaître des effets délétères.

Beaucoup de données épidémiologiques se sont montrées favorables à l'administration d'antioxydants en prévention des cancers, mais certaines études ont montré des effets délétères. Cette discordance dans les résultats obtenus mérite de poser la question du risque encouru à consommer sans modération des compléments antioxydants. Si les atouts d'une consommation régulière de fruits et légumes dans la prévention des seuls cancers sont évidents, de nombreuses questions restent en suspens malgré le très grand nombre d'études réalisées sur le sujet de la supplémentation.

Y a-t-il des antioxydants plus protecteurs que d'autres ?

Les antioxydants, isolés de leurs sources alimentaires (et des autres constituants non antioxydants) sont-ils aussi efficaces que ceux se trouvant naturellement dans l'alimentation ?

Quelles sont les doses optimales à prendre en fonction du risque, de l'âge, du sexe, du statut sanguin en antioxydants, du génotype ?

Quel rôle jouent les antioxydants une fois le cancer initié, et quels sont les bénéfices ou risques à en consommer pendant un traitement anticancéreux ?

Toutes ces questions sans réponse formelle montrent que l'utilisation de compléments alimentaires antioxydants n'est pas maîtrisée, elle n'est donc pas sans risque et doit se faire avec prudence. Le pharmacien doit rester un interlocuteur pour le conseil et la maîtrise de leur emploi, et faire passer le message qu'une complémentation ciblée et temporaire peut être bénéfique pour la santé, mais que cette consommation ne doit pas devenir une supplémentation systématique, surtout chez les personnes à risque.

Devant un nombre de consommateurs grandissant, le pharmacien doit être vigilant dans le choix des gammes de produits proposés comme antioxydants, tant dans leur composition que dans leur conformité à la réglementation.

Le pharmacien d'officine a un rôle d'éducation nutritionnelle. Il doit veiller à la maîtrise de l'emploi de ces produits, en conseillant une modération de leur consommation, et tenir compte des restrictions d'utilisation pour certains groupes de personnes. Le retour à un équilibre nutritionnel est l'objectif d'une complémentation.

La prise de ces compléments sera à privilégier chez :

- Le sujet jeune dont l'apport alimentaire en antioxydants ne couvre pas les besoins de l'organisme (interrogatoire sur les habitudes alimentaires par exemple).
- Les hommes et les femmes de moins de 50 ans dont les apports alimentaires en antioxydants sont insuffisants de par leurs habitudes alimentaires.

Chez les personnes à risque (consommation régulière de tabac, d'alcool, profession à risque, exposition à la pollution), la prise de ces composés peut entraîner des effets délétères, elle sera déconseillée au long cours, ou à des doses trop élevées (supérieures à 3 fois les AJR). Il en est de même pour le sujet déjà dysplasique (exemple : taux de PSA > 3 ng/ml).

Pour les sujets en rémission, ayant donc un antécédent de cancer, ils sont considérés comme des personnes à risque. Certaines études ayant montré des effets délétères des antioxydants lorsqu'ils sont administrés chez ce groupe de personnes.

La cible de vente est souvent constituée des seniors. L'avantage de ces compléments est de permettre par leur utilisation de limiter les effets du stress oxydant lié à l'âge. S'il est vrai que leur emploi peut s'avérer en théorie bénéfique sur les autres atteintes dégénératives (neurologiques par exemple), les questions soulevées par beaucoup de scientifiques conduisent non pas à les déconseiller, mais à se montrer plus prudent sur une population dont l'espérance de vie augmente.

Pour les groupes de population à risque, le pharmacien conseillera une hygiène de vie visant à limiter la production exogène de radicaux libres, telles que la consommation de tabac et d'alcool, ou encore les expositions prolongées au soleil.

Une alimentation variée, équilibrée, et riche en fruits et légumes peut permettre d'éviter d'avoir recours aux compléments alimentaires antioxydants.

Bibliographie

1. Albanes D, *et al* (1996)

Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. J Natl Cancer Inst. ;88:1560-1570.

2. Ashino H, *et al* (2003)

Novel function of ascorbic acid as an angiostatic factor. Angiogenesis. ; 6: 259-269.

3. Bairati I, *et al* (2005)

A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. J Clin Oncol.;23: 5805-5813.

4. Bairati I, *et al.*(2005)

A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. J Natl Cancer Inst. ;97 :481-488.

5. Biesalski H.-K.&Grimm P. (2001)

Atlas de poche de Nutrition. Editions Maloine, Paris.

6. Borek C&Pardo F. (2002)

Vitamin E and apoptosis: a dual role. Pasquier C, ed. Biennial Meeting of the Society for Free Radicals Research International. Paris, France, July 16-20. Bologna, Italy; Monduzzi Editore; 1994:327-331.

7. Boutron-Ruault MC. (2005)

Résultats récents de l'étude E3N : calcium et tumeurs colorectales ; bêta-carotène et cancers liés au tabac. 1^{er} colloque scientifique francophone Nutrition et Cancers, Paris, 8 novembre.

8. Caffrey, P.B.&Frenkel, G.D. (2000)

Selenium compounds prevent the induction of drug resistance by cisplatin in human ovarian tumor xenografts in vivo. Cancer Chemother. Pharmacol. 46:74-78

9. V.Castronovo (2003)

Alimentation et cancer. Rev Med Liège ; 58:4:231-239.

10. Clark LC, *et al.*(1996)

Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA 276:1957-1963.

11. Clemens MR, *et al.* (1997)

Supplementation with antioxidants prior to bone marrow transplantation.
Wien Klin Wochenschr.;109:771-776.

12. Conklin, K.A. (2000)

Dietary antioxidants during cancer therapy: impact on chemotherapeutic effectiveness and development of side effects. Nutr. Cancer 37:1-18

13. Dawsey SM, *et al.*(1994)

Esophageal cytology and subsequent risk of esophageal cancer. A prospective follow-up study from Linxian, China.
Acta Cytol 38: 183-192.

14. Delattre Jacques, *et al.* (2005)

Radicaux libres et stress oxydant:Aspects biologiques et pathologiques
Editions Médicales Internationales, Paris.

15. Delenian, S., *et al.* (1999)

Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. J.Clin.Oncol.17:3283-3290.

16. Doll &Peto (2004)

Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 44:437-452

17. Doll R, Peto R.(1981)

*The causes of cancer:quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today.*J Natl Cancer Inst, 66, 1191-1308.

18. Duffield-Lillico AJ, *et al.*(2002)

Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 11:630-639.

19. Duffield-Lillico Anna J., *et al.* (2004)
Can selenium prevent colorectal cancer? A signpost from epidemiology
 Journal of the National Cancer Institute 96;n°22, November 17.
20. Erhola M *et al.* (1997)
 Free Rad Res 26: 439-47
21. Evans P& Halliwell B (2001)
 Micronutriments: oxidant/antioxudant status. Br J Nutr, 85 : S67-74.
22. Evrard Aline (2001)
Radicaux libres et cancer. Thèse Doctorat de Pharmacie de Lille.
23. Fleischauer AT, *et al.* (2003)
Antioxidants supplements and risk of breast cancer recurrence and breast cancer related mortality among postmenopausal women. Nutr Cancer.;46:15-22
24. *Food, nutrition and the prevent of cancer : a global perspective.*
World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 1997.
 Library of congress Catalog card n°97-61549
25. Gabriella M& D'Andrea, MD. (2005)
Use of Antioxidants During Chemotherapy and Radiotherapy Should be Avoided.
 Cancer J Clin.;55:319-321.
26. Galan P, *et al.* (2005)
Antioxidant status and risk of cancer in the S.VI.MAX study :is the effect of supplementation dependent on baseline levels ? British Journal of Nutrition, 94, 125-132.
27. Giovanni Mantovani, *et al.* (2004)
Cancer-Related Anorexia/Cachexia Syndrome and Oxidative Stress: An Innovative Approach beyond Current Treatment.
 Cancer Epidemiol Biomarkers Prev;13(10):1651 –1659.
28. Gogos, C.A., *et al.* (1998)
Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. Cancer 82:395-402.

29. Goodman GE, *et al.* (2004)

The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. J Natl Cancer Inst. 96(23):1729-50.

30. Guedj Joanna (2003)

Les compléments alimentaires antioxydants. Thèse Doctorat de Pharmacie de Paris

31. Hennekens CH, *et al.* (1996)

Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. N Engl J Med 334:1145-1149.

32. Hercberg S, *et al.* (2004)

Effets préventifs de la supplémentation en antioxydants sur les cancers de la prostate dans l'étude SUVIMAX : efficacité en fonction du niveau initial de PSA ?

Communication des 5^{ème} Journées Scientifique du réseau NACRe, dans le cadre des JFN, Lyon, 15 décembre.

33. Hercberg S, *et al.* (2004)

The SUVIMAX study: a randomised, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. Arch Intern Med 164, 1-8.

34. Hercberg S, *et al.* (1998)

Background and rationale behind the SUVIMAX Study, a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers. Int J Vit Nutr Res 68:3-20.

35. Hercberg S, *et al.* (1998)

A primary-prevention trial of nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals on cardiovascular diseases and cancers in general population: The SUVIMAX Study. Design, methods and participant characteristics. Control Clin Trials 19:336-351.

36. Hercberg S, *et al.* (1994)

Vitamin status of the healthy French population : dietary intakes and biochemical markers. Int J Vit Nutr Res 64:220-232.

37. Hercberg S (2005)

Etude suvimax :effet de la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants sur différents types de cancer.

Communication du 1^{er} colloque scientifique francophone Nutrition et Cancers, Paris, 8 novembre.

38. Hercberg S, *et al.* (2003)

Résultats préliminaires de l'étude SUVIMAX : effets de la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants sur l'incidence des cancers, des maladies cardiovasculaires et de la mortalité.

Communication des 4^{ème} Journées Scientifique du réseau NACRe,AFFSSA, Maison-Alfort, 13-14 novembre

39. Hercberg S, *et al.* (2004)

Effets de la supplémentation en antioxydants sur les cancers cutanés dans l'étude SUVIMAX : effets paradoxaux en fonction du sexe.

Communication des 5^{ème} journée Scientifique du réseau NACRe, dans le cadre des JFN, Lyon, 15 décembre.

40. Hercberg S, *et al.* (1998)

A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study-design, methods, and participant characteristics. Supplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants. Control Clin Trials 19 :336-351.

41. Heuser G.&Vojdani A. (1997)

Enhancement of natural killer cell activity and T and B cell functions in buffered vitamin C in patients exposed to toxic chemicals: the role of protein kinase C. Immunopharmacol.Immunotoxicol. 19:291-312.

42. Huang Han-Yao, *et al.* (2006)

The efficacy and safety of multivitamin and mineral supplement use to prevent cancer and chronic disease in adults: a systemic review for a National Institutes of Health State-of-the-Science Conference. Ann Intern Med.145:372-385.

43. Jayne V, *et al.* (2005)

Micronutrients : dietary intake v.supplement use. Nutrition Society 64: 543-553.

44. Kalous M& Drahota Z. (1996)
The role of mitochondria in aging. Physiol Res ;45, 351-9
45. Keaney *et al.* (1994)
17 β -oestradiol preserves endothelial vasodilator function and limits low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. Circulation, 89:2251-2259.
46. Kennedy M, *et al.* (2001)
Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C. Am J Gastroenterol. ;96:1080-1084
47. Klein JA& Ackerman SL. (2003)
Oxidative stress, cell cycle, and neurodegeneration. J Clin Invest, 111, 785-93.
48. Klein EA, *et al.* (2003)
The selenium and vitamin E cancer prevention trial. World J Urol 21:21-27.
49. Kohen R& Nyska (2002)
A Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification.
Toxicol Pathol,30, 620-50
50. Lamson, D.W.&Brignall, M.S. (1999)
Antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies.
Altern. Med. Rev. 4:304-329
51. Lee IM, *et al.* (1999)
Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. J Natl Cancer Inst 91:2102-2106.
52. Legha, S.S., *et al.* (1982)
Clinical and pharmacological investigation of the effects of alpha-tocopherol on adriamycin cardiotoxicity. Ann. N.Y. Acad. Sci. 393:411-418
53. Lesperance ML, *et al.* (2002)
Mega-dose vitamins and minerals in the treatment of non-metastatic breast cancer: an historical cohort study. Breast Cancer Res Treat.;76:137-143
54. Li JY, *et al.* (1979)
Atlas of cancer mortality in the People's Republic of China. Shanghai, China Map Press.

55. Li B, *et al.* (1993)
Linxian nutrition intervention trials. Design, methods, participant characteristics, and compliance. Ann Epidemiol 3:577-585.
56. Li JY, *et al.* (1993)
Nutrition intervention trials in Linxian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality, among adults with esophageal dysplasia. J Natl Cancer inst 85:1492-1498.
57. Li JY (1982)
The epidemiology of esophageal cancer in China. J Natl Cancer Inst Monogr 62:113-120.
58. Liu SF, *et al.* (1994)
Esophageal balloon cytology and subsequent risk of esophageal and gastric-cardia cancer in a high-risk Chinese population. Int J Cancer 57:775-780.
59. Lupelescu, A. (1990)
Hormones and hormonotherapy. In: Hormones and Vitamins in Cancer Treatment (Lupulescu, A. Ed.) CRC Press, Boca Raton, FL. 33-90
60. Miller Edgar R.III, *et al.* (2005)
Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. Ann Intern Med. 142:37-46.
61. National Cancer Institute. (2005)
Overview of nutrition in cancer care. June 17. Available at :<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/supportivecare/nutrition>
62. National Research Council. (1989)
Recommended Dietary Allowances, 10th ed. National Academy Press, Washington, DC.
63. Nutrition. 2001 Vitamin C. Harv.
Health Lett. 26:4-5
64. Omenn GS, *et al.* (1996)
Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. J Natl Cancer Inst 88:1550-1559.
65. Osaki, T., *et al.* (1994)
Prophylaxis of oral mucositis associated with chemotherapy for oral carcinoma by Azelastine hydrochloride with other antioxidants. Head Neck 16:331-339.

66. *Oxidative Stress and Antioxydant Defenses* (1995)
In Biology Sami Ahmad, Kluwer Academic Publishers, Boston Hardbound.
67. Palan PR.(1996)
Clin Cancer Res; 2: 181-5
68. Peralta Elizabeth A. *et al.* (2006)
Effect of vitamin E on tamoxifen-treated breast cancer cells. Surgery;104, 4:607-613.
69. Philip R. Taylor & Peter Greenwald
Nutritional Interventions in Cancer Prevention
Journal of clinical oncology 23:333-345.
70. J Pincemail, *et al.* (1999)
Espèces oxygénées activées, antioxydants et cancer. Vaisseaux, Cœur, Poumons 4 (4).
71. Pohl, H.& Reidy, J.A. (1989)
Vitamin C intake influences the bleomycin-induced chromosome damage assay : implications for detection of cancer susceptibility and chromosome breakage syndromes. Mutat. Res. 22:247-252.
72. Prasad, K.N., *et al.* (2001).
Scientific rationale for using high-dose multiple micronutrients as an adjunct to standard and experimental cancer therapies.
J. Am. Coll. Nutr.20 :450S-463S ;discussion 473S-475S
73. Prasad, K.N.,*et al.* (2002).
Pros and cons of antioxidant use during radiation therapy. Cancer Treat. Rev. 28 :79-91
74. Prasad, K. N., *et al.* (1999)
High doses of multiple antioxidant vitamins :essential ingredients in improving the efficacy of standard cancer therapy. J.Am.Coll. Nutr. 18:13-25
75. Ralph W.Moss (2006).
Should patients undergoing chemotherapy and radiotherapy be prescribed antioxidants?
Integrative Cancer Therapies 5(1):63-82.
76. Ramos. F. H.
Vitamine C et cofacteurs antioxydants.
Les infos de l'A.F.M.O. (association française de médecine orthomoléculaire) n°22.

77. Rivière Maylis (2006)
Cancer et prévention alimentaire. Thèse doctorat de pharmacie, Bordeaux.
78. Roberfroid M. (2002)
Aliments fonctionnels. Editions TEC et DOC, Paris.
79. Salganik, R. I., *et al.* (2000).
Dietary antioxidant depletion : enhancement of tumor apoptosis and inhibition of brain tumor growth in transgenic mice. Carcinogenesis 21:909-914.
80. Sigounas G, *et al.* (1997)
Dl-alpha tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate and breast cancer cells. Nutr Cancer ;28:30-35.
81. Soulier. E.
Les antioxydants majeurs.
Les infos de l'A.F.M.O. (Association Française de Médecine Orthomoléculaire) n°10.
82. Surth, Y.J.1999.
Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances. Mutat. Res.,428 :305.
83. Suzuki, *et al.* (2003)
Effects of steroid hormones on vascular functions. Microsc Res Tech, 60:76-84.
84. Taper HS, *et al.*(2004)
Inhibition of the development of metastases by dietary vitamin C:K3 combination. Life Sci. ;75:955-967
85. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group (1994)
The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med 330: 1029-1035.
86. Vadgama J.W., *et al.* (2000)
Effect of selenium in combinaison with Adriamycin or Taxol on several different cancer cells. Anticancer Res. 20: 1391-1414.
87. van Poppel G& Goldbohm RA (1995)
Epidemiologic evidence for beta-carotene and cancer prevention. Am J Clin nutr 62:1393S-1402S.

88. Wagdi,P., *et al.* (1996)

Cardioprotection in patients undergoing chemo-and/or radiotherapy for neoplastic disease. A pilot study. Jpn.Heart J.37:353-359.

89. Whole Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. (1997).

Food, Nutrition, and the Prevention of Cancer: A Global Perspectives. American Institute for Cancer Research, Washington, DC

90. Zimmerman KC, *et al.* (2001)

The machinery of programmed cell death. Pharmacol Ther.;92:57-70.

Sites internet:

91. Acide ascorbique ou vitamine C (septembre 2006)

http://www.afssa.fr/ouvrage/fiche_%20apports_en_vitamineC.html

92. Vitamine A et caroténoïdes provitaminiques (septembre 2006)

http://www.afssa.fr/ouvrage/fiche_apports_en_vitamine%20A.html.

93. Cellules souches et différenciation (septembre 2006)

<http://www.baclesses.fr/cours/fondamentale/5-cell-souches/Souche-0.htm>

94. B concept, un nouveau complexe de vie : Sélénium (septembre 2006)

<http://www.bconcept.net/selenium.html>

95. Sélénium : biogassendi 25 ans d'expérience, de conseils personnalisés et de résultats :

Les oligoéléments expliqués et détaillés (septembre 2006)

<http://biogassendi.ifrance.com/selenium.htm>

96. Biogassendi 25 ans d'expérience, de conseils personnalisés et de résultats :

Connaître et utiliser les vitamines : universelle vitamine C (septembre 2006)

<http://biogassendi.ifrance.com/vitamineC.htm>

97. Laboratoire Boiron-Dolios (septembre 2006)

www.boiron.fr

98. Caducee.net : réseaux et Systèmes d'Information Santé au service des professionnels

(septembre 2006)

<http://www.caducee.net/Fiches-techniques/vitamineE.asp>

99. <http://www.cam.org/~babos/ros.htm>

100. Fond national de recherche contre le cancer (septembre 2006)

www.cancer.be

101. Centre Evian pour l'eau : le zinc en nutrition (septembre 2006)

Pr Géraud Lasfargues, Centre de Pédiatrie Edmond-Lesne, Hôpital Trousseau, Paris.

<http://www.centre-evian.com/fondDoc/index.html?contenu-scientifique.html?http://www.centre-evian.com/fondDoc/dos-science/16371.html>

102. Armelle Biola, Marc Pallardy (septembre 2006)

L'apoptose : Cholé-doc numéro 67, septembre- octobre 2001

<http://www.cerin.org/upload/2A5102FA795B1E536042E5009108D010/edito%20CHOLEDO C%2067.pdf>

103. Philippe Jeanteur (septembre 2006)

Dictionnaire des cancers de A à Z : Oncogènes

http://www.fncfcc.fr/fr/patients/dico/definition.php?id_definition=1151

104. Réseau NACRE : national alimentation cancer recherche (septembre 2006)

[http://www.inra.fr/Internet/Projets/reseau-nacre/.](http://www.inra.fr/Internet/Projets/reseau-nacre/)

105. Laboratoire léro (septembre 2006)

www.laboratoire-lero.com

106. Medisite.fr : l'internet au service de la santé (septembre 2006)

<http://www.medisite.fr/-Les-vitamines-.html>

107. Neuromedia : à propos des vitamines. (septembre 2006)

http://www.neuromedia.ca/fr/nos_articles/vitamines.asp

108. Laboratoire Nutergia : la nutrition cellulaire active (septembre 2006)

www.nutergia.fr

109. Passeportsante.net : la santé sans frontières (septembre 2006)

http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=selenium_ps

110. Passeportsante.net : la santé sans frontières (septembre 2006)

http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=zinc_ps

111. Pharmacora : connaissance des médicaments (septembre 2006)

L'acide ascorbique ou vitamine C.

<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Vitaminesa12.php>

112. Pharmacora : connaissance des médicaments (septembre 2006)
vitamine A. <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Vitaminesa3.php>
113. Pharmacora : connaissance des médicaments (septembre 2006)
vitamine E ou tocophérol
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Vitaminesa5.php>
114. Pileje la micronutrition (septembre 2006)
www.pileje.com
115. Vitamine A (septembre 2006)
<http://www.sfvb.org/retinol.html>
116. Wikipedia : l'encyclopédie libre (septembre 2006)
http://fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine_A
117. Pincemail J, Meurisse M, Limet R, Defraigne JO (septembre 2006)
Espèces oxygénées activées en médecine humaine : une approche didactique.
Vaisseaux, Cœur, Poumons 1998 ; 3 :133-8
http://www.probiox.com/pdf/transmission_cellulaire134.pdf#search=%22apoptose%20et%20antioxydants%22
118. Salonen JT et al.
Br Med J 1985; 290: 417-20).
[http://www.probiox.com/pdf/cancer%20\(44\).pdf](http://www.probiox.com/pdf/cancer%20(44).pdf)
119. Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires
<http://www.droit.org/jo/20060325/ECOC0500166D.html>(septembre 2006)

UNIVERSITE DE NANTES

Année de soutenance

FACULTE DE PHARMACIE

2006

Nom – Prénoms : ZIMMER Mathilde Marie Valérie

Titre de la thèse : Relation micronutriments et cancer : place de la supplémentation en vitamines et oligoéléments.

Résumé de la thèse :

On connaît depuis de nombreuses années le rôle protecteur des composés naturels (vitamines ou oligoéléments) dans les phénomènes de dégénérescence, par leur action antioxydante. La connexion entre alimentation et cancer et l'action préventive du développement de telles pathologies a fait l'objet de nombreuses études. Les connaissances de leurs mécanismes d'action posent la question de leur usage sans contraintes dans l'ensemble de la population.

Face à une demande croissante pour le pharmacien d'officine, de compléments alimentaires renfermant des antioxydants, il semble nécessaire de revenir sur les données existant entre antioxydants et cancer, afin de mieux conseiller au quotidien des populations très variées, saines ou malades, désireuses d'employer des gammes de produits sans cesse plus larges.

MOTS CLEFS

Antioxydants, cancer, vitamines, oligoéléments, prévention.

JURY

PRESIDENT : M. Professeur de
Faculté de pharmacie de Nantes
ASSESSEURS : M. Christophe OLIVIER,
Faculté de pharmacie de Nantes

Adresse de l'auteur : 28 bis rue de la Patouillerie 44300 Nantes