

THESE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Cécile BERNIER

Présentée et soutenue publiquement le

3 avril 2007

LE POINT SUR L'ALIMENTATION
ET LE CANCER COLORECTAL EN
2007

Président : M. Alain Pineau, Professeur de Toxicologie

Membres du jury : M. Christophe Olivier, Maître de Conférence de Toxicologie
M. Jean Menanteau, Attaché de recherche

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION.....	6
1^{RE} PARTIE : RAPPELS SUR LE CANCER COLORECTAL ET LA PRÉVENTION	7
I. ÉPIDEMIOLOGIE DU CANCER COLORECTAL.....	7
1. Incidence du cancer colorectal.....	7
a. Situation en 2000.....	7
b. Évolution sur les 20 dernières années.....	9
2. Mortalité due au cancer colorectal.....	10
3. Comparaison au niveau mondial et européen.....	10
II. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE.....	12
1. Description.....	12
2. Structure de la paroi.....	13
III. PHYSIOPATHOLOGIE.....	15
1. Lien adénome/carcinome.....	15
2. Description des adénomes.....	16
3. Formation des adénomes.....	17
4. Classification des adénomes.....	18
5. Potentiel de malignité.....	19
6. Formation des cancers.....	19
IV. LA PREVENTION.....	21
1. Définition de la prévention selon l'OMS.....	21
2. Niveaux de prévention.....	21
3. Facteurs de risque non alimentaires.....	22
4. Évaluation de l'implication des facteurs de risque.....	23
2^E PARTIE : LES FACTEURS SUPPOSES DE PROTECTION.....	26
I. LES FIBRES ALIMENTAIRES.....	26
1. Définition.....	26
2. Consommation de fibres alimentaires dans le monde.....	27
3. Effets.....	28
4. Mécanismes.....	30
5. Biais de ces études.....	33
6. Mesures à prendre.....	34
II. LE CALCIUM.....	36
1. Effets.....	36
2. Mécanismes.....	37
3. Biais.....	38
4. Conduite à tenir.....	38

III. LA VITAMINE D	39
1. Introduction	39
2. Effets	40
3. Mécanismes	41
4. Biais.....	42
5. Conduite à tenir	43
IV. LES VITAMINES ANTIOXYDANTES DES FRUITS ET LEGUMES	43
1. Introduction	43
2. Les vitamines antioxydantes	45
a. La vitamine C	45
b. La vitamine E	47
c. Caroténoïdes/vitamine A	49
3. Conclusion.....	50
V. LES FLAVONOÏDES	51
1. Introduction	51
2. Effets	53
3. Mécanismes	54
4. Biais.....	55
5. Mesures à prendre	56
VI. LES CRUCIFERES	57
1. Introduction	57
2. Effets	57
3. Mécanismes	58
4. Biais.....	58
5. Conclusion.....	58
VII. LES FOLATES	59
1. Introduction	59
2. Effets	59
3. Mécanismes	60
4. Biais.....	61
5. Conclusion.....	61
VIII. LE SELENIUM	62
1. Introduction	62
2. Effets	62
3. Mécanismes	63
4. Conclusion.....	64
IX. L'AIL	65
1. Introduction	65
2. Effets	65
3. Mécanismes	66
4. Biais.....	67
5. Conclusion.....	67
X. LE CAFE	67
1. Introduction	67

2. Effets	68
3. Mécanismes	69
4. Conclusion.....	69
XI. LES PROBIOTIQUES ET LES PREBIOTIQUES.....	70
1. Introduction	70
a. La flore intestinale.....	70
b. Définitions	71
2. Effets	71
a. Les probiotiques	71
b. Les prébiotiques	72
c. Les symbiotiques	73
3. Mécanismes	73
4. Conclusion.....	74
3^E PARTIE : LES FACTEURS DE RISQUE.....	76
I. CALORIES/ENERGIE/SURPOIDS/SEDENTARITE	76
1. Introduction	76
2. Activité physique.....	76
a. Effets.....	76
b. Mécanismes	77
c. Biais	77
3. Calories/Obésité	77
a. Effets.....	77
b. Mécanismes	78
5. Conclusion.....	80
II. LA VIANDE.....	80
1. Introduction	80
2. Effets	80
a. Tous types de viande	80
b. Selon l'espèce animale.....	81
c. Selon la méthode de cuisson.....	82
3. Mécanismes	83
a. Rôle des protéines.....	83
b. Rôle des graisses	84
c. Rôle du fer/hémoglobine/myoglobine.....	84
d. Rôle de la cuisson.....	85
e. Rôle du sel	86
f. Rôle des dérivés nitrés	86
4. Biais.....	86
5. Conclusion.....	86
III. LES GLUCIDES	87
1. Introduction	87
2. Effets	87
3. Mécanismes	88
4. Conclusion.....	89
IV. LES LIPIDES	90

1. Introduction	90
2. Les acides gras saturés	91
a. Introduction	91
b. Effets	91
3. Les acides gras monoinsaturés	92
4. Les acides gras <i>trans</i>	92
5. Les acides gras polyinsaturés	93
a. Les acides linoléique et α -linoléique	93
b. EPA et DHA	94
c. Mécanismes	94
4. Conclusion.....	96
V. L'ALCOOL	97
1. Introduction	97
2. Effets	98
3. Mécanismes.....	99
4. Conclusion.....	100
CONCLUSION.....	101
LISTE DES FIGURES.....	103
LISTE DES TABLEAUX.....	105

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide desoxyribonucléique
AJR : Apports journaliers recommandés
ANC : Apports nutritionnels conseillés
ARN : Acide ribonucléique
ATBC : Alpha tocophérol bêta carotène
COX : Cycloxygénase
DHA : acide dosohexaénoïque
EPA : acide pentaénoïque
ER : Equivalent rétinol
HbA1c : hémoglobine glyquée
IGF : Insulin-like growth factor
Kcal : Kilocalorie
LDL-cholestérol : Low density lipids
OMS : Organisation mondiale de la santé
PG : Prostaglandine
PNNS : Programme National Nutrition Santé
P-PAR : P-Peroxisome proliferator-activated receptor
TMP : Thymidine monophosphate
TNM : Tumor Node Metastases
UFC : Unités formant colonies
UMP : Uracile monophosphate
UV : Ultra violets
VDR : Vitamin D receptor

INTRODUCTION

Le cancer occupe aujourd'hui la seconde place dans l'ensemble des causes de décès, il est même en constante augmentation dans les pays industrialisés. Si cette augmentation peut s'expliquer en partie par l'allongement de l'espérance de vie et parallèlement par l'augmentation de l'incidence des cancers avec l'âge, il faut également tenir compte de l'évolution du mode de vie de la population notamment par l'exposition à des facteurs alimentaires ou environnementaux. En effet, les populations migrantes provenant de zones où l'incidence du cancer colorectal est faible et s'installant dans des zones à incidence élevée développent le même risque de cancer colorectal que les populations locales.

On estime aujourd'hui que jusqu'à 30% des cancers pourraient être évités en supprimant certains facteurs et que l'on pourrait diminuer de 30% la mortalité qui leur incombe.

Le coût d'un cancer colique d'un patient nouvellement admis en affection de longue durée s'élevait à 28 000 euros en 2002. C'est l'hospitalisation, la réalisation d'interventions chirurgicales et les séances de chimiothérapie qui en constituent la plus grande partie.

Ceci explique l'importance de la prévention et pourquoi le cancer a été décrété cause nationale et défini notamment comme un véritable problème de santé publique. Un plan national de lutte contre le cancer a été mis en place pour la période 2003-2007 à la demande du Président de la République et reconduit pour la période 2007-2013. Ce plan prévoit entre autres l'amélioration de l'organisation des dépistages, le renforcement de la recherche, l'amélioration de la formation des professionnels de santé et le renforcement des actions de prévention dans le cadre du PNNS, Programme National Nutrition Santé.

Le but de ce travail est de dégager les éléments nutritionnels pouvant influencer sur le développement de la cancérogenèse colorectale et d'émettre des recommandations nutritionnelles, dont le pharmacien est le relais au sein de son officine de part sa mission de santé publique.

Les facteurs génétiques, le diagnostic et les traitements ne sont pas développés dans ce travail. Seules les formes sporadiques de cancer colorectal y sont traitées.

Dans une première partie, des rappels épidémiologiques et physiopathologiques seront détaillés puis dans une seconde partie, les facteurs de protection seront passés en revue. Enfin, la troisième partie sera consacrée aux facteurs favorisant le développement du cancer colorectal.

1^{re} PARTIE : RAPPELS SUR LE CANCER COLORECTAL ET LA PRÉVENTION

I. ÉPIDEMIOLOGIE DU CANCER COLORECTAL

1. Incidence du cancer colorectal

a. Situation en 2000

Un peu plus de 36 000 nouveaux cas de cancers colorectaux sont diagnostiqués chaque année en France. Ce qui fait du cancer colorectal le troisième cancer en terme de fréquence après le cancer du sein et le cancer de la prostate¹ (**figure 1**). Cela représente 13% des cancers diagnostiqués toutes localisations confondues. Sur ces 36 000 nouveaux cas, 35% sont des cancers rectaux et 65% sont des cancers coliques².

L'âge moyen du diagnostic du cancer colorectal est de 70 ans.

Chez l'homme, il s'agit du troisième cancer le plus fréquent après le cancer de la prostate et le cancer du poumon (**figure 2**). 12% des cancers masculins diagnostiqués sont des cancers colorectaux³.

Chez la femme, le cancer colorectal vient en seconde position après le cancer du sein avec 14,3% de la totalité des cancers féminins diagnostiqués⁴ (**figure 3**).

Il existe donc une légère prédominance du cancer colorectal chez l'homme.

1. Colonna M, Hedelin G, Estève J et al. National cancer prevalence estimation in France. *Int J Cancer* 2000, 87 : 301-304.

2. Baillet F, Cancerologie [en ligne] disponible sur www.chups.jussieu.fr [consulté le 2 août 2006].

3. http://www.invs.sante.fr/estimations_cancer/pages/donnees_generales/classif/class_nbcas_h.htm [consulté le 4 décembre 2006].

4. http://www.invs.sante.fr/estimations_cancer/pages/donnees_generales/classif/class_nbcas_f.htm [consulté le 4 décembre 2006].

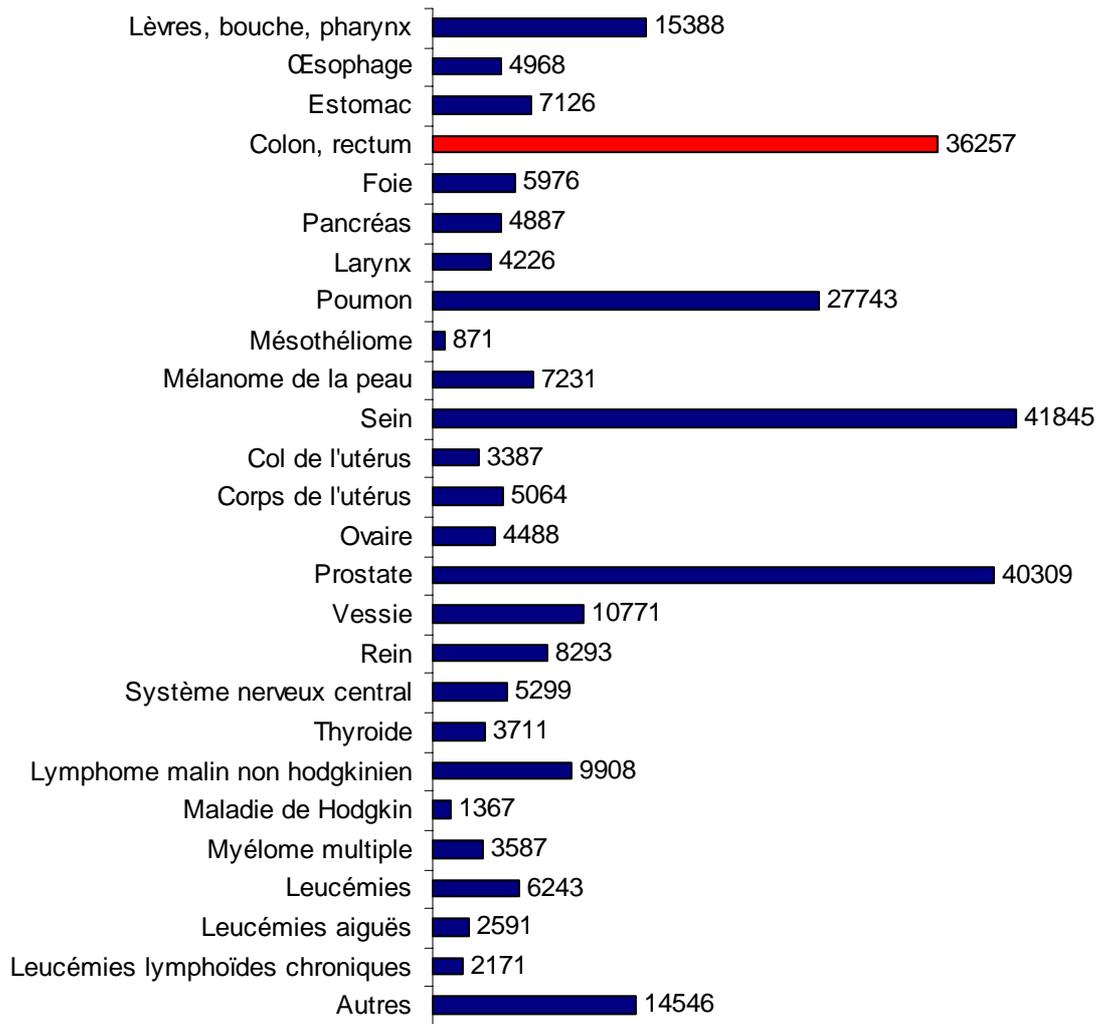


Figure 1 : Incidence des cancers en France en 2000

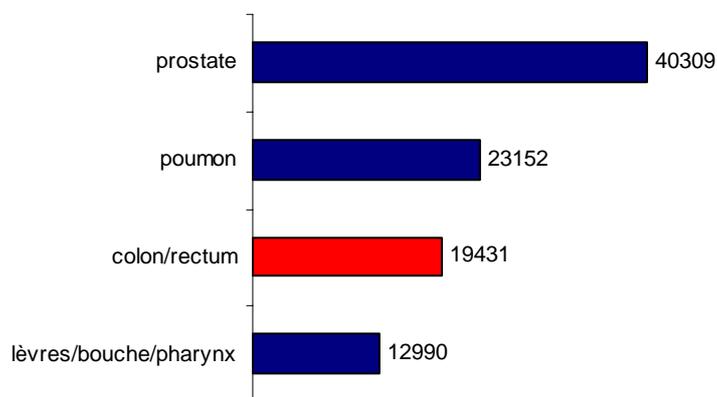


Figure 2 : Incidence des cancers chez l'homme en 2000

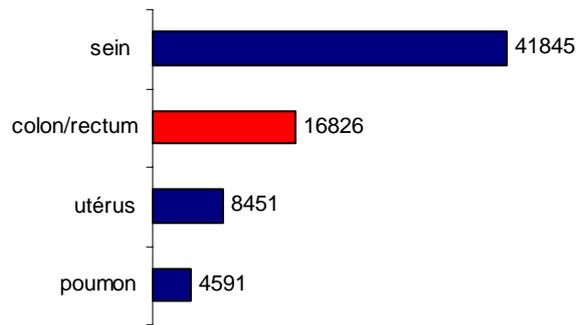


Figure 3 : Incidence des cancers chez la femme en 2000⁵

b. Évolution sur les 20 dernières années

L'incidence des cancers du colon et du rectum est en légère augmentation sur les deux dernières décennies avec une évolution relativement régulière⁶. Le taux annuel d'évolution est de l'ordre de +0,97% chez les hommes et +0,83% chez les femmes (**figure 4**).

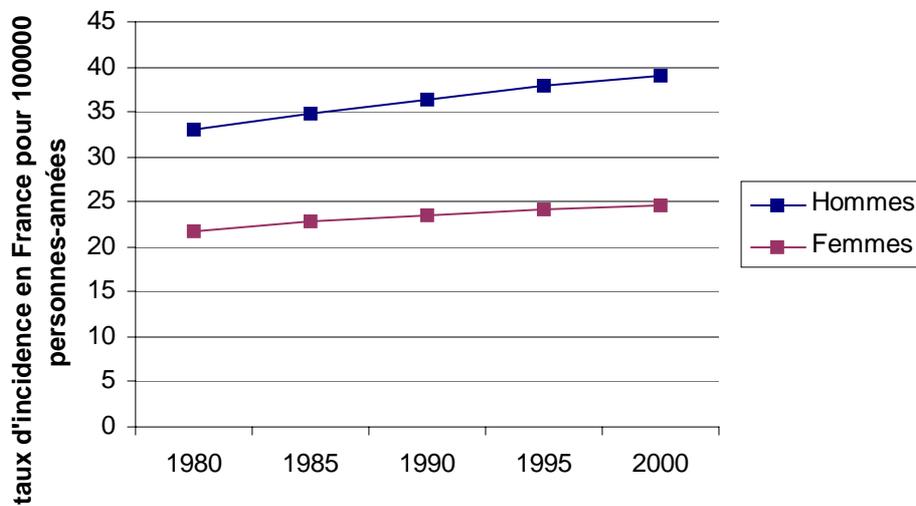


Figure 4 : Taux d'incidence du cancer colorectal en France chez l'homme et la femme au cours des 20 dernières années

5. Figures 1, 2 et 3 adaptées depuis le site de l'InVS <http://www.invs.sante.fr/> [consulté le 4 décembre 2006].

6. Hill Cancer, Doyon Françoise. La fréquence des cancers en France en 2000 et son évolution depuis 1950. *Bull Cancer*. 2005, 92 (1) : 7-11.

2. Mortalité due au cancer colorectal

La mortalité due au cancer colorectal calculée à partir des certificats de décès représente 11% de la mortalité totale par cancer⁷ (**figure 5**). Sur 100 décès par cancer chez l'homme, 10 sont dus au cancer colorectal et chez la femme, 13 sont dus à ce cancer. La mortalité est en légère diminution probablement grâce à une prise en charge plus précoce et plus efficace du cancer⁸.

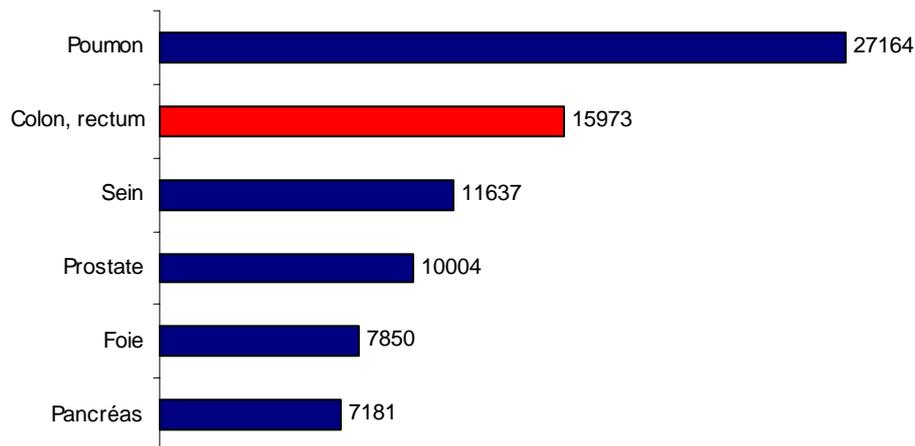


Figure 5 : Nombre de décès par principaux types de cancer en France en 2000⁹

Tous stades confondus, la survie à 5 ans est de 40%. La survie globale du cancer du rectum à 5 ans est de 28%, celle du cancer du colon est de 50%⁸.

3. Comparaison au niveau mondial et européen

C'est dans les pays occidentaux que l'incidence du cancer colorectal est la plus forte. Les pays d'Amérique du Nord et d'Europe, l'Australie et la Nouvelle-Zélande sont les régions du monde les plus touchées, ce qui pourrait s'expliquer, en partie, par les régimes alimentaires de ces pays riches en graisses, en viande et pauvres en fruits et légumes (**figure 6**).

En Europe, c'est à l'Ouest et notamment en France que l'incidence des cancers colorectaux est la plus forte que ce soit chez l'homme ou chez la femme. Concernant le reste de l'Europe, les

7. Hill Cancer Causes médicales de décès : année 2000. Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès. Communication personnelle.

8. Benhamou Y, Berrebi W, Gargot D. *Hépto-gastro-enterologie. Formation médicale continue*. Collection Med-Line. Edition ESTEM.

9. Adaptées depuis le site de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr/> [consulté le 4 décembre 2006].

incidences du cancer colorectal restent comparables malgré une légère supériorité dans les pays du Nord.

La différence existant entre l'Europe de l'Ouest et le reste de l'Europe pourrait s'expliquer par des habitudes alimentaires propres à chaque pays.

Tout comme en France, la tendance globale en Europe est à une très légère augmentation du nombre de cas de cancers colorectaux.

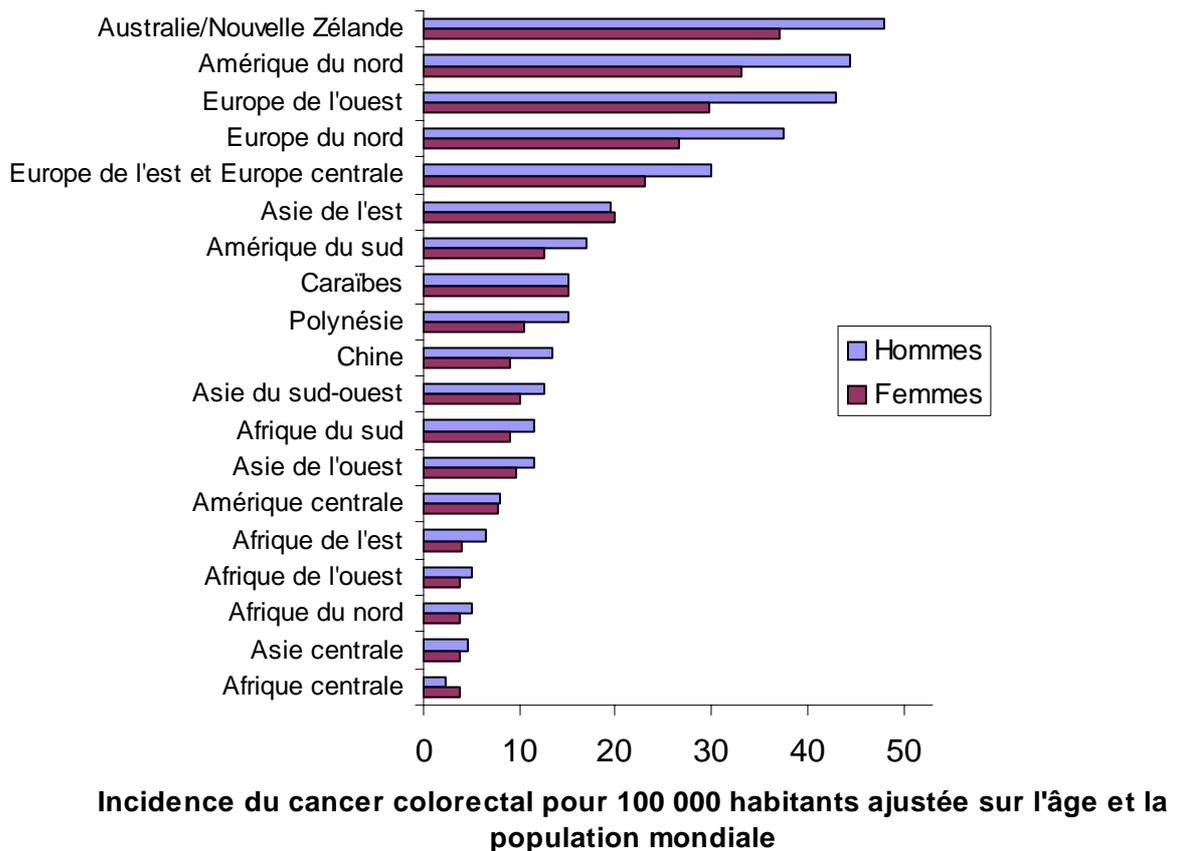


Figure 6 : Estimation du taux d'incidence pour 100 000 habitants du cancer colorectal par région dans le monde¹⁰

10. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/bowel/incidence/> [consulté le 18 décembre 2006].

II. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE

1. Description

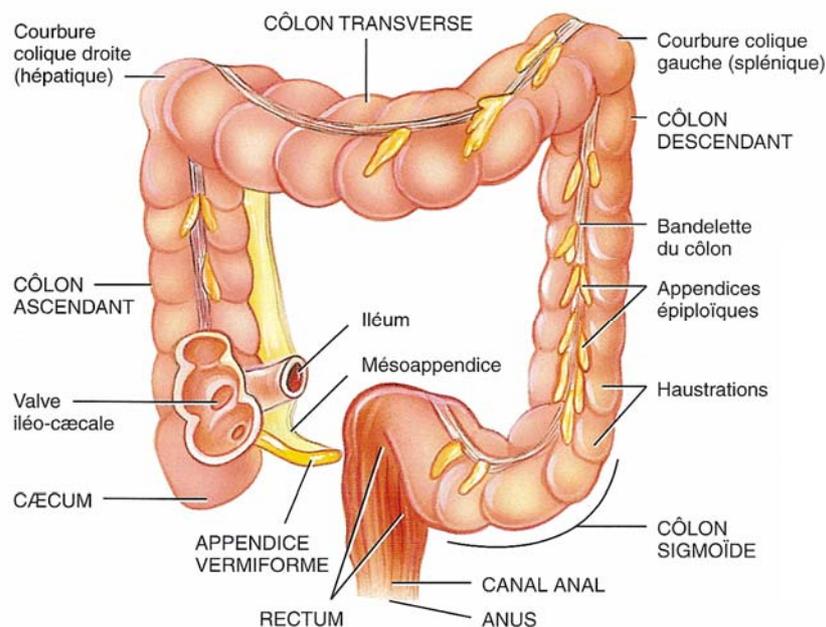


Figure 7 : Schéma du colon et du rectum¹¹

Le colon ou gros intestin mesure entre 1 m 20 et 1 m 50. Son diamètre varie de 7 cm pour le colon ascendant à 3 cm pour le colon descendant. Le colon est divisé en plusieurs parties^{12, 13}:

- En bas à droite, le caecum qui est en communication avec l'intestin grêle. Il s'agit d'un cul de sac qui se situe au niveau de la fosse iliaque droite. 15% des cancers colorectaux y sont localisés¹⁴,

11. Tortora Gerard, Grabowski Sandra. *Principes d'anatomie et de physiologie*. 3ème édition française (traduction de la 9ème édition américaine). 2001, p. 909.

12. Nelson Snyder D, Heston JF, Wister Meigs J, Flannery JT. Changes in site distribution of colorectal carcinoma in Connecticut, 1940-1973. *Digestive Diseases*. 1977, 22(9) : 791-797.

13. Rubin P. Cancer of the GI tract : colon, rectum, anus. Introduction. *JAMA*. 1975 : 251 : 513.

14. cf. note 2.

- A droite le colon ascendant, il prolonge le caecum et est en contact avec la face interne du foie. 15% des cancers colorectaux y siègent. Il fait un virage abrupt à gauche pour former la courbure colique droite ou hépatique,

- Le colon transverse, mobile, traverse l'abdomen et fait un virage abrupt pour former la courbure colique gauche ou splénique. Il est en contact avec la paroi abdominale et l'estomac. 8% des cancers colorectaux y sont localisés,

- A gauche, le colon descendant. Il est impliqué de 13% des cancers colorectaux,

- En bas à gauche, le colon sigmoïde, il succède au colon descendant, il peut présenter une ou plusieurs boucles,

- Enfin, le rectum fait suite au colon sigmoïde, il mesure environ 20 cm. On retrouve 50% des cancers colorectaux au niveau du rectosigmoïde. Le rectum se prolonge par le canal anal qui se termine par l'anus^{15, 16}.

2. Structure de la paroi

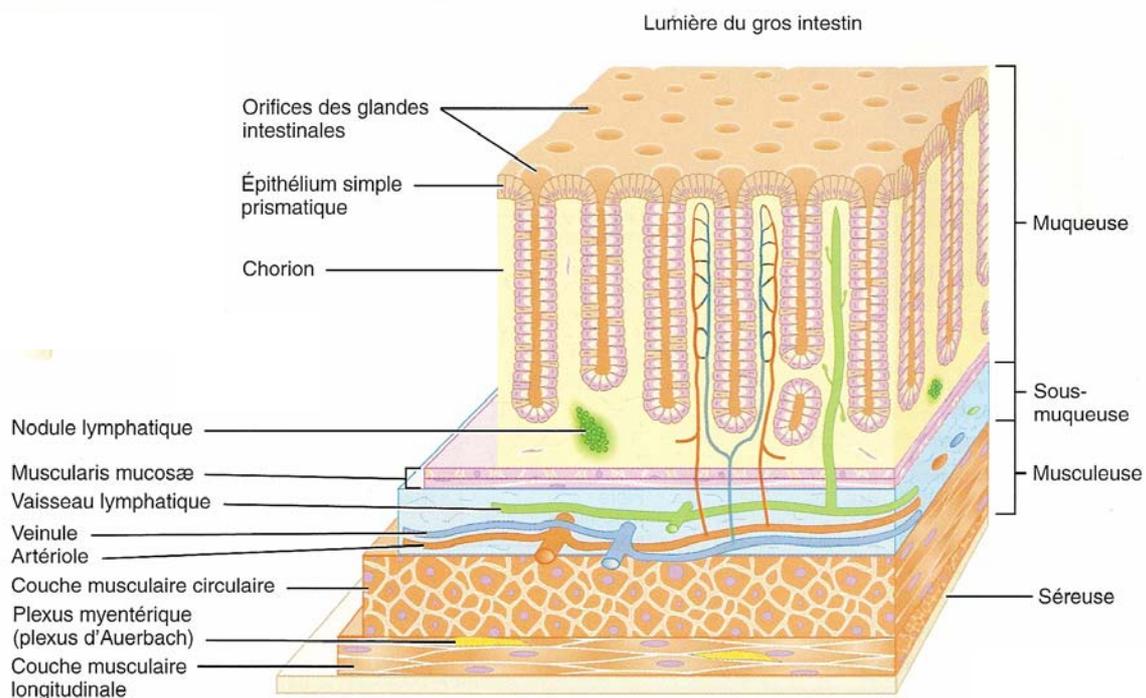


Figure 8 : Schéma représentant les différentes couches du gros intestin¹⁶

15. cf. note 2.

16. cf. note 11.

La paroi intestinale est constituée de quatre couches :

- La muqueuse : elle est constituée d'un épithélium simple prismatique, de tissu conjonctif (le chorion) et de muscles lisses (*muscularis mucosæ*). L'épithélium est composé de cellules cylindriques absorbantes dont la fonction est d'absorber l'eau et d'autres composés solubles afin de maintenir l'équilibre hydrique et d'absorber certaines vitamines et certains ions. Ce sont les entérocytes et les colonocytes. L'épithélium contient également des cellules caliciformes qui sécrètent du mucus permettant la lubrification du colon et la protection de la muqueuse. Cet épithélium s'invagine pour former les glandes de Lieberkühn qui sont de longues glandes intestinales traversant toute l'épaisseur de la muqueuse au sein desquelles se situent les deux types de cellules,

- La sous muqueuse : elle contient les vaisseaux sanguins et lymphatiques,

- La musculuse : c'est une couche musculaire comprenant une couche externe de muscles lisses circulaires et une couche interne de muscles lisses longitudinaux. Sa fonction est de faire avancer le contenu intestinal,

- Et enfin une couche séreuse.

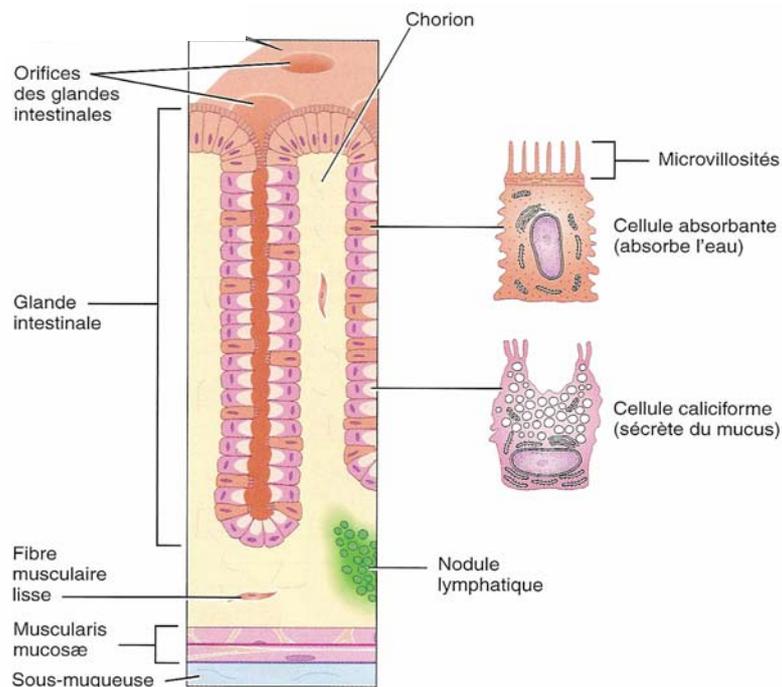


Figure 9 : Schéma d'une glande de Lieberkühn¹⁷

17. cf. note 11.

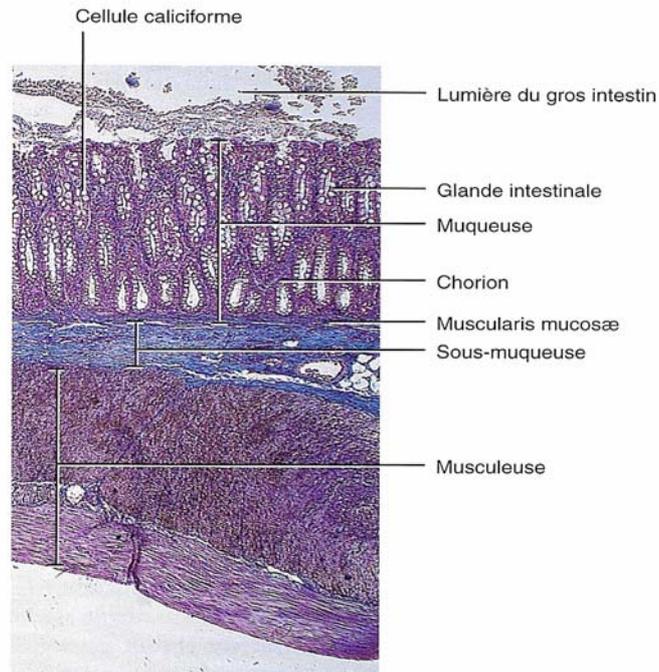


Figure 10 : coupe au microscope optique de la paroi intestinale¹⁸

III. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Lien adénome/carcinome

Ce travail se consacre uniquement aux cancers colorectaux sporadiques et laisse de côté les formes héréditaires qui représentent environ 5% de l'ensemble des cancers colorectaux. En effet, plus de 90% des cancers colorectaux dériveraient de lésions adénomateuses. De plus, on estime qu'entre 5 et 15 ans seraient nécessaires à l'évolution de l'adénome en carcinome invasif¹⁹.

De nombreuses études se sont intéressées à la corrélation adénome/cancer et en ont déduit que la présence d'adénomes augmente le risque de cancer colorectal.

18. cf. note 11.

19. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg.* 2002, 89 : 845-860.

Le lien adénome/cancer a été mis en évidence grâce à différents arguments notamment épidémiologiques^{20, 21, 22, 23} :

Les taux de prévalence des carcinomes et des adénomes sont corrélés dans les régions à haut risque de cancer du colon.

On observe une augmentation de la fréquence des carcinomes chez les patients porteurs d'adénomes et inversement. Dans la population générale, le risque de développer un cancer colorectal est de 4% alors qu'en présence d'adénomes, il est de 12%.

Il existe une corrélation nette entre l'augmentation de l'âge des patients, l'augmentation du degré de dysplasie des adénomes et la présence de foyers de carcinomes. Par exemple, la prévalence des adénomes est de 7% chez les 45-49 ans, 19% chez les 65-69 ans. Les adénomes surviennent à un âge moins avancé que les carcinomes. L'âge moyen d'apparition des cancers colorectaux est de 70 ans.

La détection d'un adénome suivi de son exérèse diminue l'incidence des cancers au niveau du segment où l'ablation a eu lieu.

Pour les patients qui refuseraient la thérapeutique ou l'exérèse, on observe le développement d'un carcinome invasif au niveau de ce site.

On observe une même répartition des carcinomes et des adénomes. Il ne se développe pas de carcinome en dehors de la zone atteinte.

2. Description des adénomes

Les adénomes sont des tumeurs épithéliales bénignes susceptibles de transformation maligne, développés à partir des glandes muqueuses intestinales. Ils sont divisés en trois types architecturaux :

- Tubuleux : ils représentent 75 à 80% des adénomes. Les cellules y sont disposées en glandes tubulaires. L'adénome tubuleux est souvent petit, sphérique, pédiculé ou sessile, à surface craquelée en lobules par des fentes intercommunicantes²⁰,
- Villeux : ces adénomes sont caractérisés par une prolifération de l'épithélium de surface qui ressemble aux villosités intestinales. Ils se présentent sous forme d'une masse sessile

20. Faivre J, Guignoux M. Progrès en hépato-gastroentérologie. Tumeurs colorectales. Anatomie pathologique.

21. Konishi F., Morson B.C. Pathology of colorectal adenomas : a colonoscopic survey. *J Clin Pathol.* 1982, 35 : 830-841.

22. Morson B.C., Dawson I.M.P., Day D.W. et al. Gastrointestinal pathology. 3ème édition. Oxford : Blackwell, 1990.

23. Watson Alastair JM. An overview of apoptosis and the prevention of colorectal cancer. *Critical reviews in Oncology/Hematology.* 2006, 57 : 107-121.

friable, molle, à surface broussailleuse ou veloutée, formée de végétations tentaculaires. 5 à 10% des adénomes sont concernés²⁴.

- Tubulo-villeux : ils représentent 10 à 15% des adénomes,

3. Formation des adénomes

Deux étapes ont été mises en évidence. D'abord, les cellules continuent à se diviser tandis qu'elles migrent vers la surface de l'épithélium. Cependant, on n'observe pas d'augmentation de la population cellulaire. Puis dans la deuxième étape, les cellules continuent de se multiplier mais acquièrent des caractéristiques empêchant leur exfoliation normale. Ainsi, on obtient un nombre augmenté de cellules conduisant à la formation d'un adénome²⁴.

De plus, d'autres facteurs héréditaires ou environnementaux induiraient le déplacement du compartiment prolifératif vers la partie supérieure de la crypte²⁵.

Sur le plan moléculaire, le mécanisme de formation des adénomes coliques est mal connu.

De la muqueuse normale à la lésion cancéreuse en passant par l'adénome, la cellule doit acquérir 6 phénotypes²⁶. Ces phénotypes induisent la résistance à l'inhibition de contact, l'immortalité, la capacité à acquérir leur propre approvisionnement en sang, la capacité à métastaser et à échapper à l'apoptose. Ces mutations sont acquises par des mutations affectant les gènes de régulation de ces fonctions. Plusieurs études s'accordent sur le fait qu'une cellule normale n'acquiert pas suffisamment de mutations au cours de sa vie pour devenir maligne. Pour que cela puisse devenir possible, le génome de la cellule doit devenir instable afin d'acquérir les mutations par exemple à l'aide de translocations ou d'altérations dans le nombre des chromosomes.

Une mutation précoce a été mise en évidence sur le gène *apc* (Adenomatous Polyposis Coli)²⁷.²⁸. Cette mutation est une mutation non-sens qui a pour conséquence la formation d'un codon stop. *Apc* code pour une protéine cytosolique et agit de concert avec une protéine appelée EB1 pour stabiliser les microtubules du fuseau²⁹. La mutation sur *apc* induit une séparation anormale des chromosomes lors de la mitose. Le résultat de cette mutation serait une hyperprolifération. Cependant cette mutation n'est retrouvée que dans 60% des adénomes

24. cf. note 8.

25. cf. note 20.

26. Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. *B Engl J Med.* 2002, 347 : 1593-1603.

27. cf. note 23.

28. Tadataka Y, Alpey D H., Powell D W, Silverstein F E. *Textbook of gastroenterology.* 2ème éd. Ville. 1995, p. 1967-2024.

29. Su LK, Burrell M, Hill DE et al. APC binds to the novel protein EB1. *Cancer Research.* 1995, 55 : 2972-2977.

colorectaux³⁰ et on ignore si cette mutation est suffisante pour conduire à la formation d'un adénome.

Une suite d'autres mutations mal connues conduit à la formation d'un adénome de petite taille. De nombreux adénomes restent petits et ne quittent pas le stade bénin. La croissance et la progression requièrent une dérégulation. Une mutation a été identifiée sur le proto-oncogène cellulaire K-ras qui permet aux adénomes de croître. Il encode pour des protéines situées sur la partie interne de la membrane plasmique qui sont impliquées dans la transduction du signal de la membrane cellulaire au noyau.

4. Classification des adénomes

Les adénomes sont classés en fonction du degré de dysplasie lui-même corrélé au risque de développement de cancer. La dysplasie tient compte de critères structuraux et cellulaires et de différenciation :

Plus les glandes tubulaires sont différenciées et mucosécrétantes en profondeur, moins il y a de risque d'évolution vers un cancer. On parle alors de dysplasie minime si l'épithélium tumoral a un aspect proche de la muqueuse normale avec plus de 80% de cellules caliciformes. La dysplasie minime concerne 80% des adénomes.

Lorsque les glandes comportent une perte de la mucosécrétion, une basophilie du cytoplasme, une pseudostratification des noyaux, des mitoses et que les cellules indifférenciées sont largement présentes dans l'adénome, on parle de dysplasie modérée, présente dans environ 15% des cas.

Quand la prolifération est très active, la totalité de l'adénome est envahie par des cellules indifférenciées, la dysplasie est sévère, ce cas concerne environ 5% des cas. L'adénome est indifférencié avec des anomalies nucléaires, sans franchissement de la musculaire muqueuse³¹.

30. 17. Endo Testu, Ookawa Keizou, Tanaka Masanori et al. *Differences in carcinogenesis by the length of carcinogen exposure period in rat colon*. 2001, 46(1) : 109-117.

31. cf. note 8.

5. Potentiel de malignité

Les facteurs principaux influençant la transformation des adénomes en cancer sont³²:

- La taille : le risque de développer un cancer est multiplié par 6,6 chez les sujets porteurs d'un adénome de diamètre supérieur à 1cm,
- La composante vilieuse : 40% des adénomes vilieux purs et 20% des adénomes tubulo-vilieux se transformeront en cancer,
- Le nombre d'adénomes,
- Le degré de dysplasie.

taille	<1cm	1 à 2cm	>2cm
Adénomes tubuleux	1%	10%	35%
Adénomes tubulo-vilieux	4%	7%	46%
Adénomes vilieux	10%	10%	53%

Tableau I : Potentiel de malignité des adénomes fonction de leur taille et du type histologique³³

6. Formation des cancers

- Classification des cancers

Deux classifications concernant les cancers colorectaux sont habituellement utilisées :

STADE A : La lésion atteint la muqueuse et la musculuse mais sans la dépasser. Ce stade concerne 15% des cancers colorectaux.

STADE B : L'atteinte dépasse la musculuse et peut atteindre la séreuse ou le tissu périmrectal. 31% des cancers sont concernés.

STADE C : Envahissement ganglionnaire. 23% des cancers sont à ce stade.

STADE D: Métastases. 30% des cancers colorectaux présentent des métastases.

Tableau II : Ancienne classification des cancers colorectaux : classification de Dukes³⁴

32. cf. note 2.

33. Chu DZJ, Giacco G, Martin RG, et al. The signifiante of synchronous carcinoma and polyps in the colon and rectum. *Cancer*. 1986, 57 : 445.

34. cf. note 28.

T1	Envahissement de la sous muqueuse
T2	Envahissement de la musculéuse
T3	Envahissement de la sous-séreuse et/ou du tissu périrectal
T4	Envahissement des structures de voisinage
N1	1 à 3 ganglions régionaux sont atteints
N2	Plus de 4 ganglions sont atteints
M0	Pas de métastases
M1	Présence de métastases

Tableau III : Classification TNM (Tumor Node Metastases) des cancers colorectaux

- Formation des cancers à partir de l'adénome

Tant que les cellules dysplasiques restent confinées à l'intérieur de la membrane basale de la crypte originelle, on parle d'un adénome à dysplasie sévère. L'extension au-delà de la membrane basale, dans la *lamina propria* conduit à parler de carcinome intra muqueux où des zones adénomateuses et carcinomateuses coexistent. Les cellules épithéliales doivent acquérir la capacité à envahir la membrane basale. Ce carcinome intra-muqueux n'a pas de potentiel métastatique car il n'y a pas de vaisseau lymphatique au-dessus de la crypte. Ce carcinome devient invasif à partir du moment où il franchit la musculaire muqueuse pour s'étendre à la sous-muqueuse³⁵.

La mutation qui serait responsable de la transformation en lésion maligne serait située au niveau du gène p53^{35, 36}. La p53 est un facteur de transcription médiateur de l'apoptose en réponse à des stress cellulaires. Elle contrôlerait la prolifération cellulaire normale en régulant le cycle cellulaire et l'activité transcriptionnelle, en agissant sur la réplication de l'ADN et sur la différenciation cellulaire. De plus, elle pourrait activer la transcription de gènes suppresseurs de la prolifération cellulaire et réprimer la transcription de gènes qui facilitent la transformation maligne des cellules.

35. cf. note 20.

36. cf. note 23.

IV. LA PREVENTION

Pour diminuer l'incidence des cancers colorectaux, il est nécessaire d'agir en amont de la maladie par le biais de la prévention pour réduire les facteurs de risque et favoriser les facteurs de protection. Ce sont soit des facteurs alimentaires, soit des facteurs individuels et héréditaires. Cependant, il n'est possible d'agir que sur les facteurs alimentaires. Le degré d'implication de ceux-ci est évalué par des études.

1. Définition de la prévention selon l'OMS

La prévention est l'ensemble des actions dont le but est d'éviter la survenue de maladies ou d'accidents, de diminuer leur gravité et de limiter leurs conséquences néfastes pour les individus et les populations.

Ces actions peuvent être individuelles ou collectives, il peut également s'agir de dispositions réglementaires ou financières.

2. Niveaux de prévention

Il existe trois niveaux de prévention :

- La prévention primaire dont le but est de diminuer l'incidence des maladies, ici le cancer colorectal, en agissant sur les facteurs de risque et les facteurs protecteurs. Il s'agit de soustraire l'individu aux facteurs cancérigènes et au contraire de l'exposer aux facteurs protecteurs. Cette prévention est mise en œuvre le plus souvent au niveau collectif par des lois ou des dispositions réglementaires et surtout par des campagnes d'informations du grand public,
- La prévention secondaire a pour but de diminuer la prévalence des pathologies. Le but est de diminuer la durée et/ou la gravité de la pathologie par un diagnostic et un traitement précoces. La prévention secondaire concerne avant tout les individus. Dans le cadre du cancer colorectal, elle utilise les tests Hemocult et/ou la coloscopie. Elle vise à détecter des lésions précancéreuses et des cancers asymptomatiques,
- La prévention tertiaire est située en aval de la maladie pour en limiter ses répercussions sur l'individu malade et pour éviter les rechutes. Son but est de diminuer

la prévalence des incapacités chroniques et des invalidités fonctionnelles consécutives à la pathologie³⁷.

3. Facteurs de risque non alimentaires

S'il est possible d'agir sur le développement du cancer colorectal par l'alimentation, les facteurs non alimentaires limitent cette action par l'élévation du risque qu'ils induisent et par l'impossibilité d'agir sur ce risque. Ce sont principalement des antécédents individuels, familiaux ou encore certaines pathologies.

- Existence de formes héréditaires de cancers colorectaux

Ces patients sont considérés à risque très élevé de développer un cancer colorectal. Les pathologies concernées sont :

- la polypose adénomateuse familiale. Elle serait responsable de 1% des cancers colorectaux. Les patients atteints de cette pathologie sont porteurs d'une mutation sur le gène *apc*³⁸,
- les cancers colorectaux héréditaires sans polypose, c'est à dire le syndrome de Lynch. Il s'agit d'un syndrome autosomique dominant. Le risque de développer un cancer au cours de sa vie pour un patient atteint de ce syndrome est de 80%. Il peut s'agir d'un cancer colorectal mais aussi de l'endomètre, des ovaires, de l'estomac ou encore des reins et de l'urètre³⁹.

- Antécédents familiaux

Ces patients sont considérés comme à risque élevé de développer un cancer colorectal si l'un des parents du premier degré est ou a été atteint d'un cancer colorectal ou s'il existe des antécédents familiaux d'adénomes colorectaux supérieurs à 1 cm. Dans ces deux cas, le risque de développer un cancer colorectal est multiplié par deux par rapport à la population normale. Mais, les cancers dans une même famille peuvent être dus au partage de mêmes facteurs environnementaux.

- Antécédents personnels

Ces patients sont également à risque élevé. Ce sont des antécédents de cancers colorectaux, de cancers de l'ovaire, du corps utérin et du sein et les maladies inflammatoires intestinales

37. cf. note 10.

38. Benhamou Y., Fartoux L., Goulenok C. *Gastroentérologie*. Éd Med-Line, ESTEM, Paris. 1998, 344p.

39. Jones JS, Chi X, Gu X et al. P53 polymorphism and age of onset of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in a caucasian population. *Clinical Cancer Research*. 2004, 10 : 5845-5849.

comme la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn. Concernant les maladies inflammatoires, les résultats restent controversés⁴⁰.

4. Évaluation de l'implication des facteurs de risque

Il est très difficile de prouver de façon certaine l'effet d'un aliment sur la cancérogenèse colorectale. C'est la répétition de mêmes résultats lors d'études expérimentales, d'études cas-témoins et d'études de cohorte qui crée un faisceau de présomptions conduisant à classer les aliments en facteurs protecteurs et en facteurs de risque.

Les modèles expérimentaux animaux sont très utilisés pour tester les hypothèses de lien entre les aliments et la cancérogène colorectale. En effet, les tumeurs colorectales sont facilement induites chez l'animal, notamment les souris et les rats, grâce à l'injection de cancérogènes chimiques de façon directe dans le rectum ou de façon indirecte nécessitant une métabolisation dans l'organisme de l'animal. Cependant, ce modèle animal reste relativement éloigné du cancer colorectal de l'Homme et ne peut donc pas être extrapolé à l'Homme.

Deux autres types d'études sont utilisés. Le premier est l'étude cas-témoins. Ce type d'études compare l'alimentation de sujets porteurs de la maladie à celles de témoins indemnes représentant la population normale. L'avantage de ce type d'études est qu'il est rapide à réaliser, qu'il a un coût raisonnable et qu'il peut être utilisé même pour des pathologies rares. Cependant, les possibilités de biais de sélection des cas et des témoins et des biais d'interrogatoire rétrospectif en limitent l'intérêt.

L'autre type d'étude est l'étude de cohorte. Ce type d'études possède l'avantage d'étudier l'alimentation avant le développement de la maladie et donc permet de mettre en évidence les facteurs alimentaires impliqués précocement dans l'induction de la maladie⁴¹.

Il existe de très grandes différences dans l'alimentation des habitants au sein de différentes régions du monde. Ainsi, l'importance d'un facteur alimentaire impliqué dans la cancérogenèse colorectale n'est pas la même dans tous les pays. Les résultats d'études aux États Unis par exemple peuvent ne pas être valables en France.

40. Tsianos EV. Risk of cancer in inflammatory bowel disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2000, 11 : 75-78.

41. Quels liens entre l'alimentation et les maladies? *La nutrition humaine : la recherche au service de la santé*. Sous la direction de Jehan-François Desjeux et Serge Hercberg. Collection Dossiers documentaires. Éd par Nathan, Paris, 1996, p 124-152.

La qualité du recueil des données alimentaires varie d'une étude à l'autre ainsi que les tables de conversion des aliments en nutriments. De plus, il existe des interactions entre les différents nutriments rendant difficile d'isoler l'effet du nutriment même si l'utilisation de modèles multivariés permet de considérer indépendamment l'effet de chaque facteur. Cependant, les facteurs d'ajustement diffèrent selon les études. Enfin, selon la conservation et le mode de cuisson de l'aliment, la teneur en nutriment peut être modifiée notamment en vitamines.

Enfin, certaines études tiennent compte de la sous localisation du cancer et d'autres non⁴².

42. cf. note 20.

La formation du cancer colorectal suit un long processus sur plusieurs années au cours duquel, dans la plupart des cas, une lésion initialement bénigne se transforme en lésion cancéreuse notamment sous l'influence de facteurs environnementaux et alimentaires.

Cependant, certains individus ne sont pas soumis au même risque de développer un cancer colorectal. La forme héréditaire du cancer colorectal en est un exemple.

En dehors de ce cas, des antécédents familiaux et personnels peuvent modifier le risque. Une susceptibilité individuelle notamment influencée par des facteurs génétiques existe.

Les facteurs alimentaires influencent de façon certaine le développement du cancer colorectal.

La prévention primaire permettrait d'éviter un nombre important de cancers colorectaux, d'où l'importance de connaître les facteurs agissant sur ce cancer.

2^e PARTIE : LES FACTEURS SUPPOSES DE PROTECTION

Le développement du cancer colorectal est influencé par de très nombreux facteurs sur lesquels il n'est pas toujours possible d'agir. Néanmoins, certains facteurs alimentaires pourraient exercer une protection contre ce cancer.

I. LES FIBRES ALIMENTAIRES

1. Définition

Les fibres alimentaires ont été définies initialement comme des éléments non digérables entrant dans la composition des parois cellulaires végétales. Cette définition a été remaniée à plusieurs reprises.

La définition retenue aujourd'hui intègre les propriétés et les fonctions des fibres dans l'organisme. Selon la National Academy of Science⁴³, les fibres alimentaires sont contenues dans les aliments d'origine végétale et incluent les glucides complexes résistants à l'absorption et à l'hydrolyse par les enzymes intestinales. Elles incluent également les fibres constituées de glucides complexes non digestibles qui ont des effets physiologiques bénéfiques chez l'Homme comme les propriétés laxatives, la diminution du LDL-cholestérol ou l'action sur la glycémie.

Ce sont plus précisément des mélanges de substances végétales, qui sont essentiellement des constituants de la paroi des cellules végétales ou des constituants de réserves des cellules. Chimiquement, ce sont de grosses molécules constituées d'enchaînement de sucres à l'exception de la lignine.

On distingue ainsi quatre groupes de fibres au sein de cet ensemble :

- Les polysaccharides et les oligosaccharides. Ce sont essentiellement la cellulose, les hémicelluloses, les polyfructoses, des gommes, des mucilages et des pectines,
- La lignine,

43. Tunland B. C., Meyer D. Nondigestible oligo- and polysaccharides (dietary fiber) : Their physiology and role in human health and food. *Comprehensive Reviews in Food Science and food safety*. 2002, 1 : 73-77.

- Des analogues des glucides. Les composés de ce groupe sont les amidons résistants, des maltodextrines résistantes,
- D'autres substances végétales associées telles que les cires, les phytates, les tannins...

On distingue également une classification selon la solubilité des fibres (**tableau IV**). Les fibres solubles ont la capacité de se solubiliser dans le bol alimentaire alors que les fibres insolubles restent en suspension, absorbent de l'eau augmentant ainsi le volume du bol alimentaire⁴⁴.

Fibres insolubles		Fibres solubles	
Polysaccharidiques et oligosaccharidiques	Non-polysaccharidiques	Polysaccharidiques	
Cellulose Hémicellulose	Lignine	Hémi-cellulose	Gommes Mucilages Alginates

Tableau IV : Classification des fibres alimentaires

De plus, les produits renfermant des fibres alimentaires contiennent également d'autres nutriments tels que des vitamines, des minéraux, des phytoestrogènes et des antioxydants, ce qui rend difficile d'isoler l'effet des fibres alimentaires.

2. Consommation de fibres alimentaires dans le monde

C'est en Océanie que la consommation de fibres alimentaires constituées essentiellement par les légumineuses et les céréales est la plus faible (**tableau V**). Or, c'est aussi en Océanie que l'on observe les taux de cancer colorectal les plus élevés. L'Europe présente quant à elle des consommations en fibres inférieures à la moyenne mondiale. Ces informations sont cohérentes avec un effet protecteur des fibres mais les consommations américaine et africaine sont en discordance avec les incidences des cancers colorectaux.

44. La science au présent, les fibres alimentaires La nutrition humaine : la recherche au service de la santé. Sous la direction de Jehan-François Desjeux et Serge Hercberg. Collection Dossiers documentaires. Éd par Nathan, Paris, 1996, p 155-157.

	Céréales	Légumineuses sèches
<i>Afrique</i>	143,4	5,8
<i>Amérique du Nord</i>	128,3	7,5
<i>Amérique du Sud</i>	109,9	10,9
<i>Asie</i>	170,7	5,1
<i>Europe</i>	130,9	2,6
<i>Océanie</i>	83,6	3,4
<i>Monde</i>	155	5,8

Tableau V : Consommation de céréales et de légumineuses par kg/habitant/an dans le monde en 2000⁴⁵

En France, la consommation de fibres alimentaires est de 17 grammes par personne et par jour alors qu'il est recommandé d'en consommer 20 à 30 grammes pour obtenir un effet protecteur sur plusieurs pathologies.

3. Effets

De nombreuses études ont été publiées dont les résultats restent encore à ce jour contradictoires. Les premiers résultats sur le sujet ont été publiés par Burkitt en 1969^{46, 47}. Depuis, des études expérimentales et épidémiologiques ont montré une relation inverse entre la consommation de fibres et le risque de développer un cancer colorectal^{48, 49, 50, 51}. Ce sont des études relativement anciennes. Ainsi, une méta-analyse de 1990⁵⁰ a conclu à un odds ratio de 0,57 (intervalle de confiance 95% : 0,50-0,64). Une autre analyse regroupant 13 études cas-témoins et rassemblant 5 287 cas de cancer colorectal⁵¹ a montré une diminution linéaire

45. <http://museum.agropolis.fr> [consulté le 20 novembre 2006]

46. Burkitt D S. Related disease-related cause? *Lancet* 2, 1969 : 1229-1231.

47. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer*.1971, 28 : 3-13.

48. Fleiszer D, Murray J, Macfarlane J et al. Protective effect of dietary fibre against chemically induced bowel tumors in rats. *Lancet*; 1978, 2 : 552-556.

49. Potter JD. Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control*. 1996, 7 : 127-146.

50. Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer : critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst* 1990, 82 : 650-661.

51. Howe G.R., Benito E., Castellato R. et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst*. 1992, 84 : 1887-1896.

du risque de cancer colorectal avec une augmentation de la consommation de fibres. Cette association est présente dans 12 des 13 études cas-témoins.

D'autres études relativement plus récentes ont conclu à l'absence de réduction du risque d'adénomes ou de cancer^{52, 53, 54, 55}. Ainsi, l'étude de 2003 réalisée à partir du Breast Cancer Detection Demonstration Project⁵⁴ sur 45 491 femmes a obtenu un risque relatif de développer un cancer colorectal entre les groupes de femmes consommant le plus de fibres et celles en consommant le moins de 0,94 (intervalle de confiance 95%: 0,71-1,23), ce qui s'est avéré non significatif. Une étude qui a été publiée en 2005⁵⁵ regroupant 13 études de cohorte et 752 628 participants n'a pas mis en évidence de diminution de risque après ajustement. Cependant, quelques études isolées concluent à une diminution du risque.

Devant ces contradictions, de nouvelles études se sont intéressées aux composants des fibres alimentaires. Une majorité d'études sur les céréales complètes^{56, 57} ont conclu à une association inverse entre le cancer colorectal et les céréales complètes.

Or, les céréales sont constituées entre autres de cellulose, de lignine et de beta glucanes. La cellulose⁵⁸ et la lignine⁵⁹ ont été étudiées séparément et n'ont pas mis en évidence d'effets mais les études disponibles n'ont été réalisées que chez les animaux. Par exemple, la lignine a été étudiée à partir de rats Sprague-Dawley chez lesquels on a induit une tumeur colique par l'injection de 1,2-diméthylhydrazine. L'administration conjointe de lignine n'a pas permis une réduction de l'apparition de tumeurs coliques par rapport aux rats témoins n'ayant pas reçu de lignine.

52. Breuer-Katschinski B, Nemes K, Marr A et al. Colorectal Adenomas and Diet : A case control study. *Digestive diseases and sciences*. 2001, (46(1)) : 86-95

53. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willet WC. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res*. 1994, 54 : 2390-2397.

54. Mai V, Flood A, Peters U et al. Dietary fibre and risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) follow up cohort. *International Journal of Epidemiology*. 2003, 32 : 234-239.

55. Park Y., Hunter D.J., Spiegelman et al. D.Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer : a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA*. 2005, 294 (22) : 2849-2857.

56. Jacobs David R, Slavin J, Marquart L. Whole grain intake and cancer : a review of the literature. *Nutr Cancer*. 1995, 24 : 221-229.

57. Harris Philip J, Ferguson Lynnette R. Dietary fibres may protect or enhance carcinogenesis. *Mutation Research*; 1999, 443 : 95-110.

58. Ward JM, Yamamoto RS, Weisberger JH. Cellulose dietary bulk and azomethane-induced intestinal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1973, 51 : p. 713-715.

59. Cameron IL, Hardman DW. The nonfermentable dietary fiber lignin alters putative colon cancer risk factors but does not protect against DMH-induced colon cancer in rats. *Nutr Cancer*. 1997, 28 : 170-176.

D'autres études⁶⁰ se sont intéressées à la gomme guar⁶¹, le psyllium⁶² et les carraghénanes⁶³. Ces études ont également utilisé des rats Sprague-Dawley ou F344 auxquels on a administré du 1,2-diméthylhydrazine ou de l'azoxyméthane pour induire des tumeurs coliques. L'administration de psyllium a permis une réduction importante des tumeurs coliques tandis que les carraghénanes ont augmenté le risque de tumorigénéisation. Enfin les résultats des études sur la pectine^{64, 65} n'ont pas pu conclure à une réduction ou à une augmentation du risque.

L'ensemble de ces études va plutôt dans le sens d'un effet protecteur des fibres alimentaires notamment lors de la consommation de céréales complètes.

4. Mécanismes

Pour expliquer cet effet, différents mécanismes d'action ont été proposés :

- Diminution du temps de transit

Les fibres alimentaires sont non absorbées dans l'intestin. Ainsi, elles augmentent le volume du bol alimentaire et peuvent diminuer la concentration des carcinogènes au niveau intestinal, ce qui réduit l'exposition des cellules coliques aux carcinogènes alimentaires. De plus, en diminuant légèrement le temps de transit, les fibres alimentaires diminuent la durée d'exposition des cellules du colon aux carcinogènes^{66, 67}.

60. cf. note 57.

61. Weaver GA, Tangel C, Krause JA et al. Dietary guar gum alters colonic microbial fermentation in azoxymethane-treated rats, *J Nutr.* 1996, 126 : 1979-1991.

62. Roberts-Anderson J, Mehta T, Wilson RB. Reduction of DMH-induced colon tumors in rats fed psyllium husk or cellulose. *Nutr Cancer.* 1987, 10 : 129-136.

63. Watanabe K, Reddy BS, Wong CQ, Weisburger JH. Effect of dietary undegraded carrageenan on colon carcinogenesis in F344 rats treated with azoxymethane on methylnitrosourea. *Cancer Research.* 1978, 38, 4 : 427-4430.

64. Watanabe K, Reddy BS, Weisburger JH, Kritchevsky D. Effect of dietary alfalfa, pectin and wheat bran on azoxymethane or methylnitrosourea colon carcinogenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst.* 1979, 63 : 141-145

65. Jacobs LR, Lupton JR. Relationship between colonic luminal pH, cell proliferation, and colon carcinogenesis in 1,2-diméthylhydrazine treated rats fed high fiber diets. *Cancer research.* 1986, 46 : 1727-1734.

66. Harris Philip J, Triggs Christopher M, Robertson Anthony M et al. The adsorption of heterocyclic aromatic amines by model dietary fibres with contrasting compositions. *Chemico-Biological Interactions.* 1996, 100 : 13-25.

67. Kusht Lawrence H, Meyer Katie A, Jacobs David R Jr. Cereals, legumes, and chronic disease risk reduction : evidence from epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 1999, 70 (suppl) : 451S-458S.

- Effet sur les acides biliaires

Les fibres alimentaires augmentent la viscosité du bol alimentaire et réduisent la résorption des sels biliaires dans la partie distale de l'intestin grêle. En conséquence, peu d'acides biliaires retournent au foie via le cycle entéro-hépatique. Des acides biliaires primaires sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol. Ces acides biliaires primaires sont conjugués sous forme de sels de glycine ou de sels de taurine et sont sécrétés dans la bile. De ce fait, plus de sels biliaires se retrouvent dans le colon⁶⁸. Dans le colon, des enzymes bactériennes peuvent déconjuguer les sels biliaires en acides biliaires et les transformer en acides biliaires secondaires. Or, chez les animaux, les acides biliaires secondaires sont des promoteurs de tumeurs coliques⁶⁹.

- Production d'acides gras à chaîne courte

Les fibres alimentaires qui ne sont pas dégradées dans l'intestin grêle le sont dans le colon par des enzymes bactériennes. Les produits finaux les plus importants de cette dégradation sont des acides gras à chaîne courte : principalement l'acétate, le propionate et le n-butyrate. Ces acides gras sont absorbés par les cellules épithéliales bordant la lumière intestinale. Le butyrate sert de substrat énergétique dans les cellules coliques et agit sur plusieurs fonctions cellulaires dont la prolifération cellulaire^{70, 71}. Cet effet est démontré *in vitro*⁷² et dans les modèles animaux⁷³. *In vivo*, cet effet est plus faible. Le n-butyrate et le propionate inhibent la croissance des cellules de la lignée germinale du colon. Or la prolifération cellulaire favorise la sélection de mutations. En inhibant la prolifération, les mutations sont moins nombreuses.

68. Van Munster IP, Nagengast FM. The influence of dietary fibres on bile acid metabolism. *Eur J Cancer Prev.* 1991, 1 (2) : 35-44; suppl.

69. Narisawa T, Magadia N, Weisberger J, Wynder EL. Promoting effect of bile acids on colon carcinogenesis after intrarectal instillation of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *J Natl Cancer Inst.* 1974, 53 : 1093-1097.

70. cf. note 57.

71. Scheppach W, Bartman H P, Richter F. Role of short-chain fatty acids in the prevention of colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 1995, vol 31A, n°7/8 : 1077-1080.

72. Antalis TM, Reeder JA. Butyrate regulates gene expression of the plasminogen activating system on colon cancer cells. *Int J Cancer.* 1995, A31 : 1077-1080.

73. cf. note 66.

De plus, le butyrate pourrait induire l'apoptose des cellules précancéreuses ou cancéreuses⁷⁴. Les acides gras à chaîne courte régulent l'acétylation des histones qui est importante dans la régulation des gènes et l'expression d'oncogènes variés.

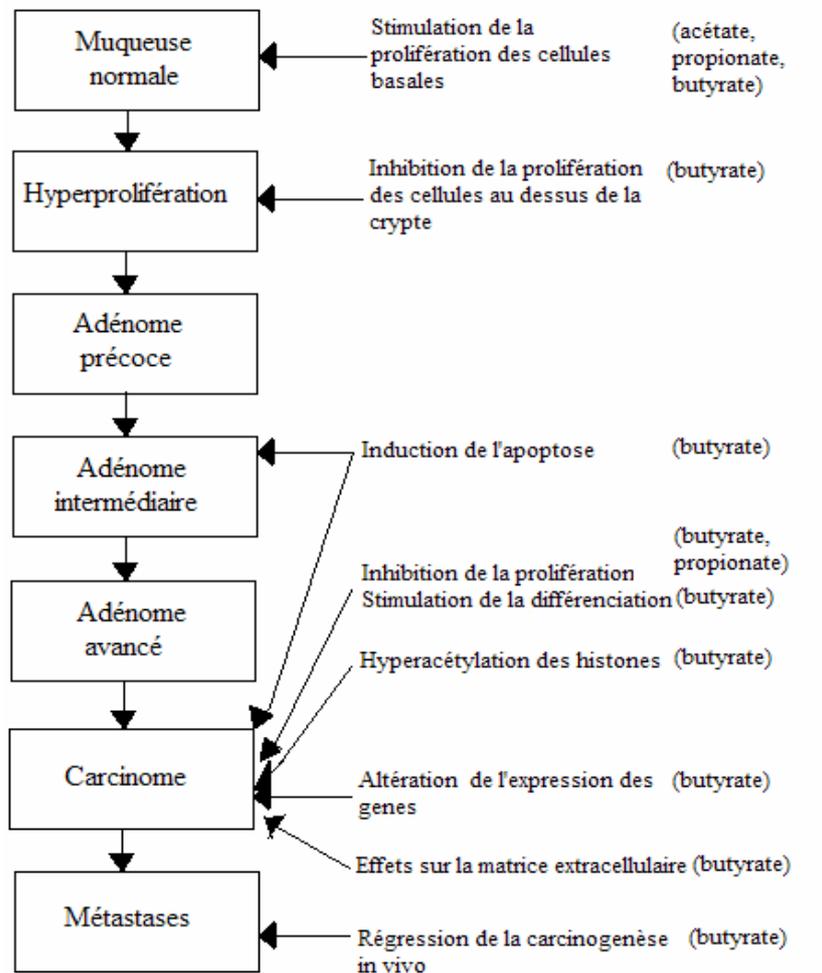


Figure 11 : Rôles des acides gras à chaîne courte dans les étapes de la cancérogenèse colorectale⁷⁵

- Effet sur le pH

Des études épidémiologiques ont généralement reporté une diminution du risque du cancer colorectal avec une diminution du pH fécal. Les acides biliaires secondaires agissent comme

74. Nkondjock A, Shatenstein B, Maisonneuve P, Ghadirian P. Specific fatty acids and human colorectal cancer : an overview. *Cancer Detection and Prevention*. 2003, 27 : 55-66.

75. cf. note 71.

des promoteurs du cancer colique^{76, 77} et leur formation est augmentée par un pH alcalin. Une diminution de pH diminue la production d'acides biliaires secondaires par une enzyme la 7-alpha deshydroxylase. La quantité de cette enzyme est augmentée dans le contenu colique des patients porteurs d'adénomes^{78, 79}. D'autres études expérimentales ont tenté de diminuer la quantité d'acides biliaires secondaires en acidifiant le contenu colique. Les résultats se sont révélés contradictoires⁷⁷.

Une autre hypothèse suggère que l'ammoniaque est un promoteur de la carcinogenèse colique en stimulant la prolifération cellulaire. Or, un régime riche en fibres peut affecter la quantité d'ammoniaque libre dans le colon. Les fibres augmentent le nombre de micro-organismes dans le colon, ce qui affecte l'hydrolyse de l'urée en ammoniaque⁸⁰. Lorsque les fibres sont en quantité limitée, les bactéries fermentent les protéines, ce qui augmente l'ammoniaque et par conséquent le pH.

Les acides gras à chaîne courte diminuent le pH colique en formant des sels avec l'ammoniaque, diminuant ainsi l'ammoniaque libre dans l'intestin⁸⁰.

5. Biais de ces études

Les résultats contradictoires de ces études peuvent s'expliquer de différentes manières :

Il est difficile d'isoler les fibres alimentaires d'autres composés par exemple les antioxydants polyphénoliques comme la quercétine.

Un régime alimentaire riche en fibres est le plus souvent pauvre en produits d'origine animale puisque les fibres alimentaires sont des substances très volumineuses et rassasiantes.

Les phytochimiques sont très présents dans les fibres non raffinées et beaucoup moins dans les produits raffinés rendant difficile l'évaluation de l'effet des céréales complètes par rapport aux raffinées.

Les études ne considèrent pas toutes la même quantité de fibres alimentaires.

76. Narisawa T, Magadia NE and Wynder EL. Promoting effects on bile acids on colonic carcinogenesis after intrarectal instillation of N-Methyl-N'-nitroso-N-nitroguanidine in rats. *JNCI*. 1974, 53 : 1093-1097.

77. Newmark Harold L, Lupton Joanne R. Determinants and consequences of colonic luminal pH : implications for colon cancer. *Nutr Cancer*. 1991, 16(2) : 75-77.

78. Finegold SM, Flora DJ, Atteberry HR. Fecal bacteriology of colonic polyp patients and control patients. *Cancer Research*. 1975, 35 : 3407-3417.

79. Mastromarini AJ, Reddy BS, Wynder EL. Profiles of anaerobic microflora of large bowel cancer patients and patients with non-hereditary large bowel polyyps. *Cancer Research*. 1978, 38 : 4458-4462.

80. Lupton JR, Marchant LJ. Independent effects of fiber and protein on colonic luminal ammonia concentration. *J Nutr*. 1989, 119 : 235-241.

Les fibres alimentaires sont un groupe très complexe et il est difficile de trouver une définition exacte à ce vaste groupe.

Les fibres alimentaires peuvent être consommées crues ou cuites⁸¹.

6. Mesures à prendre

Même si l'effet protecteur des fibres sur le cancer colorectal n'est pas prouvé, il peut être intéressant de conseiller un enrichissement de l'alimentation en fibres, notamment les céréales complètes et les fruits et légumes. En effet, les fibres alimentaires protégeraient des maladies cardiovasculaires⁸² et favoriseraient le transit intestinal, la réduction du LDL-cholestérol, et moduleraient la glycémie⁸³. L'idéal serait de varier les sources de fibres afin de consommer le plus grand nombre de sortes de fibres et d'atteindre des apports nutritionnels journaliers de 25g.

Les sources de fibres alimentaires sont principalement les céréales, les fruits, les légumes et les légumineuses.

Les céréales sont la source principale de fibres alimentaires représentées essentiellement en France par le blé. Les céréales complètes contiennent de 7 à 15% de fibres. Ce sont surtout des héli-celluloses insolubles, de la cellulose, de la lignine. Les fibres sont contenues dans l'enveloppe du grain et dans le germe. Ainsi, les céréales raffinées sont moins riches en fibres. Les légumes secs contiennent environ 25% de fibres solubles. Cependant, une fois hydratées, les fibres représentent 8 à 10% du poids des légumes.

Les fruits et les légumes contiennent des quantités très faibles de fibres dues à leur teneur en eau importante⁸⁴.

81. *Handbook of Nutraceuticals and functional foods*. Collection CRC series in modern nutrition. Édité par Robert E.C. Wildman. CRC Press LLC. 2001. 528 p.

82. Marcus P M, Newcomb P A, The association of calcium and vitamin D, and colon and rectal cancer in Wisconsin women. *International Journal of Epidemiology*. 1998, 27 : 788-793.

83. cf. note 44.

84. cf. note 45.

Voici quelques exemples d'aliments qui contiennent des quantités importantes de fibres (**Tableau VI**). Il est nécessaire de les consommer régulièrement pour atteindre 25 grammes par jour.

ALIMENT	APPORT EN FIBRES
200 grammes de légumes secs cuits	16 grammes
40 grammes de céréales au son	11,6 grammes
40 grammes de pain complet	2,89 grammes
30 grammes de flocons d'avoine	3 grammes
1 artichaut cuit	7,5 grammes
3 pruneaux	4,8 grammes
1 poire	3,2 grammes
1 pomme	3,1 grammes
1 portion de haricots verts	6 grammes
1 portion de tomates	1,2 grammes

Tableau VI : Teneur en fibres des aliments

A RETENIR

Consommer 25 g de fibres par jour

Consommer fruits, légumes, légumineuses et céréales complètes

II. LE CALCIUM

1. Effets

Le calcium est un important médiateur de nombreux processus physiologiques incluant la prolifération de l'épithélium cellulaire. Des études *in vitro* et chez l'animal ont confirmé l'effet antiprolifératif du calcium^{85, 86, 87}.

Chez l'Homme, les résultats sont plus contradictoires : certaines études montrent une relation inverse calcium/adénome ou cancer colorectal^{88, 89, 90, 91, 92} mais peu montrent une association inverse réellement significative^{87, 90, 91}.

L'enquête réalisée à partir de questionnaires alimentaires sur 348 femmes atteintes de cancer colique et 164 atteintes de cancer rectal a été comparée aux résultats de questionnaires alimentaires remplis par des patientes en bonne santé⁸⁷. Un odds ratio de 0,8 (intervalle de confiance 95%: 0,4-1,0) a été trouvé pour le cancer du colon et 0,6 (0,3-1,1) pour le cancer du rectum pour des quantités journalières de calcium de 1 396 mg.

De même, une autre étude cas-témoins réalisée sur 746 cas et 746 témoins⁹¹ a obtenu un risque relatif égal à 0,42 (0,25-0,69).

D'autres études ne montrent aucun rapport entre le statut en calcium et le risque de cancer colorectal⁸⁹.

85. Bartram H-P, Scheppach W, Schmid h et al. Prolifération of human colonic mucosa as an intermediate biomarker of carcinogenesis effect of butyrate, deoxycholate, calcium, ammoniac and pH. *Cancer Research*. 1993, 53 : 3283-3288.

86. Kleibeuker JH, Cats A, van der Meer R, Lapré JR, De Vries EGE. Calcium supplementation as prophylaxis against colon cancer? *Dig Dis*. 1994, 12 : 85-87.

87. Viñas-Salas J., Biendicho-Palau P., Piñol-Felis C., Miguelsanz-Garcia S., Perez-Holanda S. Calcium inhibits colon carcinogenesis in an experimental model in the rat. *European Journal of cancer*. 1998, 14(12) : 941-1945.

88. Marcus P M, Newcomb P A, The association of calcium and vitamin D, and colon and rectal cancer in Wisconsin women. *International Journal of Epidemiology*. 1998, 27 : 788-793.

89. Marjorie L. McCullough, Andrea S. Robertdon, Carmen Rodriguez et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (United States). *Cancer Causes and Control*. 2003, 14 : 1-12.

90. Ulrike Peters, Katherine A. McGlynn, Nilanjan Chatterjee et al. Vitamin D, Calcium, and Vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2001, 10 : 1267-1274.

91. Peters R.K., Pike M.C., Garabrandt D. et al. Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. *Cancer Causes and Control*. 1992, 3 : 457-473.

92. Garland C., Shekelle R.B., Barrett-Connor E. et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer : a 19-year prospective study in men. *Lancet*. 1985, 1 : 307-309.

Le calcium diminue principalement le risque d'adénomes ou de cancer au niveau du colon proximal. Dans une étude de 2003⁹³, le risque de développer un cancer du colon proximal est diminué de 32% chez les hommes. Dans une autre, le risque de récurrence d'adénomes dans le colon droit est diminué de 52% contre 12% pour le colon gauche^{94, 95}. Enfin, les études montrent une diminution du risque de cancer du rectum^{96, 97, 98}.

Les études sur la supplémentation en calcium ont donné des résultats plus probants^{94, 99}. Une supplémentation de 500mg/j a diminué le risque de 31% par rapport aux non-utilisateurs de compléments alimentaires¹⁰⁰. Dans une autre étude, entre deux groupes supplémentés à 985mg et 337mg de calcium après ajustement de l'énergie, une diminution du risque relatif de 46% a été observée⁹⁷.

2. Mécanismes

- Liaison aux acides biliaires et aux acides gras

Le calcium se lie aux acides biliaires secondaires et aux acides gras ionisés dans le colon pour former des savons insolubles. Or les acides gras et les acides biliaires secondaires produits lors de la digestion des graisses sont très irritants pour les cellules de l'épithélium et sont potentiellement promoteurs du cancer colorectal⁹⁷. Cependant, une série d'études *in vitro* a montré que les acides biliaires ne sont pas précipités par le calcium soluble mais que le phosphate est nécessaire^{101, 102, 103}. Une agrégation hydrophobe se crée entre les acides biliaires

93. cf. note 90.

94. cf. note 89.

95. Boniton-Kopp C., Kronborg Ole, Giacosa A et al. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence : a randomised intervention trial. *Lancet*. 2000, 356 : 1300-1306.

96. cf. note 88.

97. Cats A., Kleibeuker J.H., van der Meer R. et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled intervention study with supplemental calcium in families with hereditary non ployposis colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993, 85 : 132-141.

98. Zheng W, Anderson K E, Kushi L H et al. A prospective cohort study of intake of calcium, vitamin D and other micronutrients in relation to incidence of rectal cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & prevention*. 1998, 7 : 221-225.

99. Flood Andrew, Peters Ulrike, Chatterjee Nilanjan and al. Calcium from diet and supplements is associated with reduced risk of colorectal cancer in a prospective cohort of women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2005, 14(1) : 126-132.

100. cf. note 93.

101 Van der Meer R., De Vries H.T. Differential binding of glycine-and-aurine-conjugated bile acids t insoluble calcium phosphate. *Biochem J*. 185, 229 : 265-268.

et le phosphate de calcium. Le calcium ne réduit pas les effets cytotoxiques des acides biliaires sur les cellules épithéliales colorectales tandis que le phosphate de calcium les suppriment¹⁰⁴.

- Effet direct

Le calcium pourrait agir indépendamment par un effet direct sur la différenciation cellulaire et sur l'apoptose en liaison avec la vitamine D, sur la libération intracellulaire du calcium, l'activation de la calmoduline et la phosphorylation d'autres enzymes cellulaires¹⁰⁵.

3. Biais

Les différents types de produits laitiers pourraient avoir des effets différents sur la cancérogenèse colorectale. Les fromages notamment n'ont aucun effet protecteur tandis que les produits laitiers frais comme le lait ou les yaourts pourraient peut-être avoir un effet protecteur.

Les produits laitiers contiennent également des graisses pouvant interférer avec l'action du calcium. Ceci expliquerait qu'une supplémentation en calcium apporte un effet protecteur plus marqué.

4. Conduite à tenir

Les études publiées ne concluent pas à un effet du calcium chez l'Homme. Cependant, à fortes doses, notamment grâce à une supplémentation, l'effet est plus marqué. La diminution du risque a été observée à partir de 700 mg de calcium par jour mais au-delà de 1000 mg de calcium par jour, il n'a pas été constaté de diminution du risque de cancer colorectal supplémentaire¹⁰⁶.

102. Van der Meer R. , Welberg J.W.M. , Kuipers F. et al. Effects of supplemental dietary calcium on the intestinal association of calcium, phosphate and bile acids. *Gastroenterology*. 1990, 99 : 1653-1659.

103. Govers MJAP., Termont DSML., Van Aken GA., van der Meer R. Characterization of the adsorption of conjugated and unconjugated bile acids to insoluble, amorphous calcium phosphate. *J Lipid Res*. 1994, 35 : 741-748.

104. Van der Meer R., Termont DSML., De Vries HT. Differential effects of calcium ions and calcium phosphate on cytotoxicity of bile acids. *Am J Physiol*. 1991, 260 : G142-G147.

105. Lamprecht SA., Lipkin M. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001, 952 : 73-87.

106. cf. note 90.

Il faut donc encourager la consommation de certains produits laitiers comme le lait et les yaourts d'autant que le calcium possède des rôles structurels : il intervient dans la minéralisation osseuse et dans la cohésion cellulaire en participant à la structure de nucléotides, acides nucléiques et phospholipides membranaires¹⁰⁷. L'apport nutritionnel conseillé recommandé est de 1200mg de calcium par jour alors que les apports spontanés moyens sont compris entre 600 et 850 mg par jour.

300 mg de calcium sont apportés par : 250mL de lait

2 yaourts

300g de fromage blanc

80g de camembert

30g d'emmenthal

10 petits suisses de 30g

A RETENIR

Possible effet du calcium sur le colon proximal et sur le rectum

Encourager la supplémentation en calcium

III. LA VITAMINE D

1. Introduction

Notamment associée au calcium dans les produits laitiers, la vitamine D a été étudiée au sein d'études sur le calcium ou séparément. La complexité de ces études réside dans la difficulté d'évaluer la quantité de vitamine D absorbée. En effet, la vitamine D n'est pas seulement apportée par l'alimentation mais aussi produite au niveau endogène à partir du cholestérol au niveau de la peau sous l'action des rayons solaires. Dans les produits laitiers, la vitamine D contenue est de type D₃, appelée également cholécalciférol. Celle-ci est transformée au niveau du foie en 25-hydroxyvitamine D₃ et à nouveau hydroxylée au niveau rénal en 1,25-dihydroxyvitamine D₃.

¹⁰⁷. ASSOCIATION DES ENSEIGNANTS DE NUTRITION EN FACULTE DE PHARMACIE. Principes de nutrition pour le pharmacien. Éd. Lavoisier.2005. 475p.

Les études portent essentiellement sur la 25-hydroxyvitamine D₃ dont la concentration plasmatique dépend de l'exposition aux UV et de la consommation alimentaire en vitamine D¹⁰⁸.

2. Effets

En 1980, Garland et Garland¹⁰⁹ ont émis l'hypothèse que la vitamine D pourrait être un facteur protecteur du cancer colorectal. Cette hypothèse est née de la constatation que la mortalité par cancer du colon aux États-Unis était plus importante dans les régions où la population était la moins exposée aux UV.

Les études concernant la relation vitamine D/adénome ou cancer colorectal sont contradictoires si l'on s'en tient au risque global pour le colon et le rectum réunis et à la vitamine D absorbée^{110, 111, 112, 113, 114}.

Par contre, en tenant compte d'une part du métabolite de la vitamine D, la 25-hydroxyvitamine D₃ et d'autre part du site de développement de l'adénome ou du cancer, on observe des résultats plus concordants.

Ainsi, plusieurs études ont montré une association inverse forte entre la 25-hydroxyvitamine D₃ et le risque de développer un cancer du rectum^{115, 116, 117}. Concernant le colon dans sa

108. Feskanich Diane, Ma Jing, Fuchs Charles S. et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004, 13(9) : 1502-1508.

109. Garland C.F., Garland F.C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* 1980, 9 : 227-231.

110. Pritchard R.S., Baron J.A., Gerhardsson de Verdier Maria. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer in Stockholm, Sweden. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 1996, 5 : 897-900.

111. McCullough M.L., Robertson A.S., Rodriguez C et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (United States). *Cancer Causes and Control.* 2003, 14 : 1-12.

112. Kleibeuker J.H., van der Meer R, de Vries E.G.E. Calcium and Vitamin D: Possible protective agents against colorectal cancer? *European Journal of Cancer.* 1995, 31A (7/8) : 1081-1084.

113. Zheng Wei, Anderson K.E., Kushi L.H. et al. A prospective cohort study of intake of calcium, vitamin D, and other micronutrients in relation to incidence of rectal cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 1998, 7 : 221-225

114. Boyapati S.M., Bostick R.M., McGlynn K.A. Calcium, vitamin D, and risk for colorectal adenoma : dependency on vitamin D receptor BsmI polymorphism and nonsteroidal anti-inflammatory drug use? *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2003, 12 : 631-637.

115. cf. note 110.

globalité, les résultats sont non significatifs dans la plupart des études, mais la relation inverse devient significative sur le colon distal tandis que l'association avec le colon proximal reste nulle¹¹⁸.

De même, les études reliant la 25-hydroxyvitamine D₃ aux adénomes sont majoritairement positives^{119, 120, 121}. Ainsi, une étude américaine de 2001 a montré une relation inverse linéaire entre ces deux éléments avec une diminution du risque de développer un adénome de 26% à chaque augmentation de la concentration sérique en 25-hydroxyvitamine D₃ de 10 ng/ml¹¹⁸.

Les études sur la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ ont conclu à une absence de lien avec les adénomes ou avec les cancers colorectaux^{122, 123, 124}.

3. Mécanismes

Les études expérimentales menées sur l'animal ont montré que la vitamine D diminue l'apparition de tumeurs colorectales chimiquement induites¹²⁵ notamment en inhibant la prolifération des cellules épithéliales et en augmentant l'apoptose. Ce dernier effet a également été mis en évidence sur des lignées cellulaires de tumeurs colorectales et sur des lignées cellulaires d'adénomes.

Transposé à l'Homme, l'effet de la vitamine D serait dépendant du Récepteur à la Vitamine D (VDR) exprimé dans de nombreux tissus normaux du corps humain mais aussi dans les

116. Feskanich D., Ma J., Fuchs C.S. et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2004, 13(9) : 1502-1508.

117. Tangrea J., Helzlsouer K., Pietinen P. et al. Serum levels of vitamin D metabolites and the subsequent risk of colon and rectal cancer in Finnish men. *Cancer Causes and Control*. 1997, 8 : 615-625.

118. cf. notes 110, 116, 117.

119. Peters U., McGlynn K.A., Chatterjee N. et al. Vitamin D, calcium, and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2001, 1 : 1267-1274.

120. Platz E.A., Hankinson S.E., Hollis B.W. et al. Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and adenomatous polyps of the distal colorectum. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2000, 9 : 1059-1065.

121. Miller E.A., Keku T.O., Satia J.A. et al. Calcium, vitamin D, and apoptosis in the rectal epithelium. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005, 14(2) : 525-528.

122. cf. note 115.

123. cf. note 117.

124. Peters U., Hayes R.B., Chatterjee N. et al. Circulating vitamin D metabolites, polymorphism in vitamin D receptor, and colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2004, 13(4) : 546-552.

125. cf. note 112.

tumeurs solides comme les tumeurs colorectales¹²⁶. Le niveau de VDR serait relié au degré de différenciation cellulaire¹²⁷.

De plus, il existe un polymorphisme au niveau du gène codant pour le VDR. Une étude sur ce polymorphisme¹²⁸ émet l'hypothèse que le génotype VDR Fok 1 est associé aux adénomes de grande taille suggérant que le génotype influence la transformation d'adénomes en phénotypes plus malins.

Une autre étude¹²⁹ propose l'implication de la vitamine D dans le contrôle de l'expression d'un oncogène le *myc-c* lui-même impliqué dans la prolifération et la différenciation cellulaire.

Enfin, nombre d'études ont recherché l'implication du métabolite actif de la vitamine D, la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ dans le processus tumoral. In vitro, la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ jouerait un rôle dans la prolifération cellulaire et la différenciation des lignées cellulaires humaines de cancer coliques^{127, 130, 131} par une action directe ou indirecte génomique par le VDR intracellulaire.

Enfin, en lien avec le calcium, le VDR est impliqué dans la résorption depuis la lumière intestinale du calcium. Ainsi, l'allèle F codant pour le VDR est associé à une meilleure résorption du calcium ce qui empêcherait le calcium de se lier aux acides gras et aux acides biliaires contenus dans le colon.

4. Biais

La vitamine D est souvent associée au calcium et interagit avec celui-ci, il est difficile d'isoler l'effet de la vitamine D.

La quantité totale de la vitamine D n'est pas prise en compte dans toutes les études car il n'est pas simple d'évaluer la vitamine D provenant du cholestérol transformé par les ultra-violets.

126. Lointier P., Meggouh F., Dechelotte P et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and human colon adenocarcinoma. *Br. J. Surg.* 1991, 78 : 435-439.

127. Shabahang M., Buras R.R., Davoodi F. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor as a marker of human colon carcinoma cell line differentiation and growth inhibition. *Cancer Research.* 1993, 53 : 3712-3718.

128. Ingles S.A., Wang J., Coetzee G.A. et al. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of colorectal adenomas (United States). *Cancer Causes and Control.* 2001, 12 : 607-614.

129. cf. note 117.

130. Halline A.G., Davidson N.O., Skarosi S.F. et al. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on proliferation of caco-2 cells. *Endocrinology.* 1994, 134 : 1710-1717.

131. Hulla W., Kallay E., Krugluger W. et al. Growth control of human colon-adenocarcinoma-derived Caco-2 cells by vitamin D compounds and extracellular calcium in vitro : relation to c-myc-oncogene and vitamin D-receptor expression. *Int. J. Cancer.* 1995, 62 : 711-716.

5. Conduite à tenir

Les études laissent penser que la vitamine D protégerait du cancer du colon distal et du rectum. Cependant, les mécanismes restent flous. Les ANC (apports nutritionnels conseillés) en vitamine D recommandés sont de 5µg notamment pour l'exercice de ses propriétés antirachitiques.

La vitamine D est contenue dans les abats comme le foie, les poissons gras, les jaunes d'œufs, le lait entier, les fromages et le beurre.

A RETENIR

Effet protecteur de la vitamine D sur le colon distal et le rectum

IV. LES VITAMINES ANTIOXYDANTES DES FRUITS ET LEGUMES

1. Introduction

Les études sur la consommation des fruits et des légumes ne mettent pas en évidence un effet tranché sur le risque de cancer colorectal. Une méta analyse de 2003 a conclu à une diminution modérée mais restant significative du risque de développer un cancer colorectal lors de grosses consommations de fruits et légumes¹³². D'autres études ne montrent aucun effet des fruits et des légumes^{133, 134, 135}.

132. Riboli Elio, Norat Teresa. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003, 78(Suppl) : 559S-569S.

133. Lin Jennifer, Zhang S.M., Cook N.R. et al. Dietary intakes of fruit, vegetables, and fiber, and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of women (United States). *Cancer Causes and Control.* 2005, 16 : 225-233.

134. La Vecchia Carlo, Altieri A, Tavani A. Vegetables, fruit, antioxidants and cancer : a review of Italian studies. *Eur. J. Nutr.* 2001, 40 : 261-267.

135. Michels K.B., Edward G., Joshipura K.J. et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J. Natl Cancer Inst.* 2000, 92(21) : 1740-1752.

Concernant les adénomes, les résultats sont là aussi inconsistants. Une étude a conclu à une association inverse mais non significative¹³⁶, une étude japonaise a même conclu à une absence totale d'effet des fruits et légumes¹³⁷.

En étudiant séparément les fruits et les légumes, on obtient des résultats plus consistants. Concernant les fruits, globalement, on n'observe pas d'effet significatif des fruits sur le risque de cancer colorectal¹³⁸. Les études de cohorte principalement sont non significatives tandis que les études cas-témoins indiquent une diminution significative légère. Par site, on observe un effet protecteur significatif des fruits sur le rectum mais pas sur le colon¹³⁸ et au sein même du colon, il n'y a pas d'association au colon proximal ni au colon distal¹³⁹.

Les légumes ne sont également pas associés à une diminution significative du risque de cancer colorectal. Tout comme les fruits, les études cas-témoins montrent une diminution significative contrairement aux études de cohorte le plus souvent non significatives. A l'opposé des fruits, la méta analyse de 2003 a montré un effet protecteur significatif des légumes sur le colon mais pas sur le rectum. Plus précisément, la diminution du risque de cancer colorectal aurait lieu au niveau du colon distal mais pas du colon proximal¹³⁹.

Les résultats discordants de ces études pourraient être dus à la complexité de la composition des fruits et des légumes. En effet, ils sont composés entre autres de fibres alimentaires, de folates, de phytoestrogènes, de vitamines...

De plus, la cuisson pourrait modifier l'effet des fruits et légumes. Une méta analyse comprenant cinq études cas-témoins et une étude de cohorte montre des résultats contradictoires¹⁴⁰. Une des hypothèses avancée pour expliquer une différence d'effet entre les végétaux cuits et crus est que la cuisson peut détruire certains nutriments et certaines enzymes sensibles à la chaleur ou altérer leurs structures.

136. Breuer-Katschinski B., Nemes K., Marr A. et al. Colorectal adenomas and diet a case-control study. *Digestive Disease and Sciences*. 2001, 46(1) : 86-95.

137. Nagata C., Shimizu H., Kametani M et al. Diet and colorectal adenoma in Japanese males and females. *Dis Colon Rectum*. 2001, 44 : 105-111.

138. cf. note 135.

139. cf. note 133.

140. Link L.B., Potter J.D. Raw versus cooked vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2004, 13(9) : 1422-1435.

2. Les vitamines antioxydantes

a. La vitamine C

La vitamine C ou acide ascorbique est une vitamine hydrosoluble principal antioxydant de la phase aqueuse du milieu intérieur. La vitamine C peut réduire les radicaux superoxydes, les radicaux hydroxyles et l'oxygène singulet, présents dans les milieux intra et extracellulaire. Ces radicaux peuvent causer des modifications oxydatives de l'ADN. Ces dommages oxydatifs consistent en des modifications de bases de l'ADN, des sucres ou encore en des cassures de brins.

La vitamine C agit de concert avec la vitamine E pour inhiber l'oxydation des lipides membranaires^{141, 142}.

L'action de la vitamine C sur le blocage de la formation de N-nitrosamines et nitrosamides qui sont des composés cancérigènes est une hypothèse confirmée par des études chez l'animal et chez l'Homme¹⁴³. Les nitrosamines sont formés par la condensation en milieu acide des nitrites provenant de l'eau ou des légumes avec les amines secondaires ou tertiaires contenus dans les aliments¹⁴⁴.

La 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, un des composés reflétant l'oxydation de la base guanosine par le radical hydroxyle et par conséquent reflétant les dommages subis par l'ADN a été mesurée au niveau urinaire dans une étude sur la vitamine C et E. Si les individus supplémentés avaient une excrétion urinaire en 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine supérieure aux non supplémentés, cette différence s'est avérée non significative après ajustement¹⁴⁵.

Les études sur la supplémentation en vitamine C ont montré une association inverse faible mais non significative avec la prévalence d'adénomes colorectaux^{146, 147}. Ces deux études ont été

141. cf. note 81.

142. cf. note 107.

143. Sauberlich H.E. Pharmacology of vitamin C. *Annu Rev Nutr.* 1994, 14 : 371-391.

144. Guillard J.-C., Lequeu B. Les vitamines : du nutriment au médicament. Paris. Éditions Médicales Internationales. 1992. 357p.

145. Huang H.Y., Helzlsouer K.J., Appel L.J. The effects of vitamin C and vitamin E on oxidative DNA Damage : Results from a randomised controlled trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2000, 9 : 647-652.

146. Enger S.M., Longmecker M.P., Chen M.J. et al. Dietary intake of specific carotenoids and vitamins A, C, and E, and prevalence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 1996, 5 : 147-153.

147. Whelan R.L., Horvath K.D., Gleason N.R. et al. Vitamin and calcium supplement use is associated with decreased adenoma recurrence in patients with a previous history of neoplasia. *Dis Colon Rectum.* 1999, 42 : 212-217.

réalisées sur un temps long proche de 10 ans et avec des quantités de vitamine C de l'ordre de 6 fois les AJR.

Une autre étude séparant les deux sexes a obtenu une association inverse significative chez la femme mais pas chez l'homme. La mesure de la concentration sanguine en vitamine C chez des patients porteurs de tumeurs colorectales et chez les patients avec une muqueuse normale a montré des concentrations plus faibles chez les patients cancéreux par rapport aux patients en bonne santé pouvant suggérer un effet protecteur de la vitamine C¹⁴⁸.

Dans une grande étude de cohorte menée aux États Unis sur plus de 10 ans, il n'a pas été observé de diminution du risque de mortalité par cancer colorectal. Chez l'homme, il existe une diminution du risque pour une utilisation supérieure à 10 ans à des doses de l'ordre de 6 à 7 fois les AJR mais pas chez la femme. L'effet est surtout significatif avant 65 ans mais pas après¹⁴⁹. Par site, la diminution du risque est importante pour le cancer du rectum mais elle est inexistante pour le colon.

Une grande majorité de ces études ne met pas en évidence d'effet de la vitamine C. Cependant, les doses utilisées lors de la supplémentation sont largement supérieures aux AJR. L'étude SUVIMAX¹⁵⁰ a, quant à elle, été réalisée à des doses nutritionnelles de 120mg/jour de vitamine C sur 13 017 personnes, ce qui correspond à deux fois les AJR. En plus de la vitamine C, les personnes incluses dans l'étude ont reçu 6 mg de β -carotène, 30 mg de vitamine E, 100 μ g de sélénium et 20 mg de gluconate de zinc chaque jour. Une réduction du risque de développer un cancer colorectal a été observée chez les hommes mais pas chez les femmes. La différence des habitudes alimentaires entre hommes et femmes pourrait être à l'origine de cette distinction. En effet, globalement, les femmes consomment naturellement davantage de fruits et légumes que les hommes.

Les apports nutritionnels conseillés en vitamine C sont de 110 mg chez l'homme et chez la femme. Ils sont difficiles à atteindre chez les personnes consommant peu de fruits et légumes. En effet, la vitamine C est contenue dans un grand nombre de fruits et de légumes.

148. Bjelakovic G., Nikolova D., Simonetti R.G. et Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004, 364 : 1219-1228.

149. Jacobs E.J., Connell C.J., Patel A.V. et al. Vitamin C and vitamin E supplement use and colorectal cancer mortality in a large American cancer society cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2001, 10 : 17-23.

150. http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nutrition/poli_nutri123.doc. [consulté le 7 mars 2007].

Ainsi, 75 mg de vitamine C sont contenues dans 600 g de pommes,
60 g de brocolis,
1 kg de carottes,
120 g d'orange,
100 g de chou vert.

b. La vitamine E

La vitamine E est un complexe de 8 composés chimiques : 4 tocotrienols α , β , γ , δ et 4 tocophérols α , β , γ et δ . Les deux composés impliqués dans la cancérogenèse colorectale sont l' α et le γ tocophérol¹⁵¹.

La vitamine E est un donneur d'hydrogène. Elle réduit les radicaux peroxydes lipidiques en peroxydes. Le produit issu de cette réaction est particulièrement actif dans l'inhibition de la propagation de la réaction radicalaire et de la peroxydation des lipides¹⁵². Tout comme la vitamine C, l' α tocophérol inhibe la formation des nitrosamines dans la phase lipidique¹⁵³.

Dans l'étude sur la vitamine C et E¹⁵⁴, la 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine est augmentée de façon non significative chez les utilisateurs de vitamine E en supplémentation comparée aux non-utilisateurs.

Globalement, les études sur l' α tocophérol n'ont pas mis en évidence un lien significatif entre l' α tocophérol et le risque de développer un adénome colorectal^{155, 156} ou un cancer colorectal^{157, 158, 159}. Ces études ont toutes utilisées des doses de vitamine E très importantes de l'ordre de 4 à 5 fois les AJR en vitamine E qui sont de 10 mg/j.

151. Friedrich M.J. To "E" or not to "E" vitamin E's role in health and disease is the question. *JAMA*. 2004, 292(6) : 671-673.

152. cf. note 107.

153. cf. note 144.

154. cf. note 145.

155. Albanes D., Malila N., Taylor P.R. et al. Effects of supplemental α -tocophérol and β -carotene on colorectal cancer: results from a controlled trial (Finland). *Cancer Causes and Control*. 2000, 11 : 197-205.

156. Malila N., Virtamo J, Virtamen M. et al. The effect of α -tocophérol and β -carotene supplementation on colorectal adenomas in middle-aged male smokers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1999, 8 : 489-493.

157. cf. note 149.

158. Lee I-Min, Cook N.R., Gaziano J. M. et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer. *JAMA*. 2005, 294 : 56-65.

159. Lonn E., Bosch J, Yusuf S. et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomised controlled trial. *JAMA*. 2005, 293(11) : 1338-1347.

Quelques études sont toutefois positives¹⁶⁰. Une étude de cohorte de grande taille a conclu à une association inverse positive chez l'homme mais pas chez la femme¹⁶¹. Cette étude va cependant dans le même sens que les précédentes. En effet, les hommes qui consomment peu de vitamine E dans leur alimentation quotidienne, présentent une diminution du risque de développer un cancer colorectal lors d'une supplémentation alors que les femmes qui en consomment d'avantages se retrouvent avec des doses de vitamines E journalières de plusieurs fois les AJR. Enfin, l'étude "American Cancer Society's Cancer Prevention Study II Cohort"¹⁶² a noté une relation inverse lors d'une supplémentation par vitamine E sur une période inférieurs à 10 ans alors qu'une utilisation supérieure à 10 ans a supprimé cet effet bénéfique.

Enfin, l'étude Suvimax¹⁶³ a conclu à une diminution du risque de cancer colorectal pour des doses de vitamine de 30 mg/j.

Le γ tocophérol quant à lui, possède des propriétés que l' α tocophérol n'a pas. Ainsi, l'expression du gène codant pour la protéine ras-p21 est diminuée par le γ tocophérol mais pas par l' α tocophérol. Or, cette protéine est connue pour être un promoteur de l'oncogénèse. De plus, le γ tocophérol peut d'avantages que l' α tocophérol up-réguler l'expression de la protéine P-PAR γ dans les cellules coliques cancéreuses. Cette protéine peut réduire la croissance tumorale en inhibant la prolifération cellulaire et en induisant l'apoptose^{164, 165}.

Les ANC journaliers en vitamine E sont de 12 mg. Les principales sources alimentaires sont les huiles végétales, les fruits oléagineux et les fruits secs, certains légumes et fruits frais comme les épinards, les choux, les poivrons, les petits pois, les kiwis et les prunes mais aussi les céréales complètes, le lait et les produits laitiers et les œufs.

160. cf. note 147.

161. Wu K., Willett W.C., Chan J.M. et al. A prospective study on supplemental vitamin E intake and risk of colon cancer in women and men. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2002, 11 : 1298-1304.

162. cf. note 149.

163. cf. note 150.

164. Campbell S.E., Stone W.L., Whaley S.G. et al. Gamma tocopherol upregulates peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) gamma expression in SW 480 human colon cancer cell lines. *BMC Cancer*. 2003, 3 : 25.

165. Stone W.L., Papas A.M., LeClair I.O., Qui M. et Ponder T. The influence of dietary iron and tocopherols on oxidative stress and ras p21 levels in the colon. *Cancer Detect. Prev.* 2002, 26(1) : 78-84.

c. Caroténoïdes/vitamine A

La vitamine A existe sous deux formes : les dérivés du rétinol et les caroténoïdes provitaminiques A. Globalement, les dérivés du rétinol sont apportés par les produits animaux comme le foie, les poissons très gras et les produits laitiers gras alors que les caroténoïdes sont contenus dans les produits végétaux. Ces caroténoïdes sont au nombre de trois : l' α -carotène, le β -carotène et le β -cryptoxanthine¹⁶⁶.

Les études concernent donc essentiellement les caroténoïdes provitaminiques A. Mais beaucoup d'études font l'amalgame entre la vitamine A et les caroténoïdes provitaminiques A. Ainsi, une étude s'intéressant aux concentrations plasmatiques en caroténoïdes, que ce soit l' α -carotène, le β -carotène ou le β -cryptoxanthine, a montré des concentrations plus faibles chez les patients porteurs d'adénomes par rapport au groupe témoins suggérant un lien entre ces caroténoïdes et le cancer colorectal¹⁶⁷.

Concernant les adénomes, une étude s'est intéressée au lien entre la prévalence d'adénomes colorectaux et les différents caroténoïdes provenant de l'alimentation mais aussi de la supplémentation. Seule la supplémentation par le β -carotène y est associée à une réelle diminution de la prévalence d'adénomes¹⁶⁶. Cependant, cette étude n'a porté que sur très peu de personnes et les doses de β -carotène utilisées sont très importantes de l'ordre de 7 fois les AJR. Les AJR en β -carotène sont de 800 $\mu\text{g}/\text{j}$. Toujours dans cette étude, ce résultat est comparé aux résultats d'autres études via une revue de la littérature. 8 études concernant la vitamine A et les caroténoïdes y sont citées. Peu concluent à un effet sur les adénomes colorectaux.

De même, l'analyse finlandaise de l'étude ATBC¹⁶⁸ n'a pas détecté d'effet sur l'incidence du cancer colorectal par la supplémentation par 20 $\mu\text{g}/\text{j}$ de β -carotène, soit 3 fois les AJR pendant 5 à 8 ans.

Les hypothèses relatives aux mécanismes d'action des caroténoïdes sur la cancérogenèse colorectale sont variées et nombreuses. En plus de contenir des caroténoïdes à activité provitaminiques A, les végétaux peuvent également contenir des caroténoïdes oxygénés qui

166. cf. note 146.

167. Jiang J., Suzuki S., Xiang J. et al. Plasma carotenoid, α -tocophérol and retinol concentrations and risk of colorectal adenomas: a case-control study in Japan. *Cancer Letters*. 2005, 226 : 133-141.

168. cf. note 155.

posséderaient la capacité à capter les radicaux libres et seraient davantage impliqués dans l'effet protecteur que les caroténoïdes provitaminiques A.

En plus de posséder des propriétés antioxydantes, les caroténoïdes exerceraient une activité anti-tumorale en interagissant directement avec les produits d'oncogènes codant pour des protéines transformantes qui sont normalement réprimées mais qui peuvent être exprimées sous l'action de divers agents alkylants¹⁶⁹.

Les caroténoïdes stimuleraient les communications entre cellules via les "jonctions gap" ou jonctions communicantes. En effet, il a été observé que ces jonctions disparaissaient lors du processus de cancérogenèse^{170, 171}.

Ils seraient impliqués dans la différenciation cellulaire, l'apoptose et induiraient les systèmes enzymatiques détoxifiants¹⁷².

Les apports nutritionnels conseillés en vitamine A sont exprimés sous forme d'équivalents rétinol (ER) et sont de 800 ER/j pour l'homme et de 600 ER/j pour la femme avec un apport de caroténoïdes d'environ 60%. Les aliments les plus riches en caroténoïdes sont :

- La carotte qui contient de 135 à 150 ER/100g,
- Les épinards qui contiennent 68 ER/100g,
- Les fruits qui contiennent de 23 à 46 ER/100g.

3. Conclusion

Les résultats contradictoires des études sur les vitamines antioxydantes peuvent s'expliquer de différentes manières.

D'abord, les vitamines interagissent entre elles.

Ainsi, la vitamine C peut régénérer la forme active de l' α -tocophérol en réduisant sa forme radical. Cependant, la supplémentation en vitamine C et E ne montre pas d'interactions entre ces deux vitamines par la mesure de la 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine¹⁷³.

Le β -carotène peut être converti en vitamine A en présence de vitamine E.

169. cf. note 144.

170. cf. note 167.

171. Weinstein R.S., Merk F.B., Alroy J. The structure and function of intracellular junctions in cancer. *Adv. Cancer Res.* 1976, 23 : p. 23-89.

172. cf. note 81.

173. cf. note 145.

L'absorption de la vitamine E est réduite quand les concentrations en vitamine A et en β -carotène sont élevées.

Enfin, suite à ces résultats contradictoires, de nouvelles hypothèses ont été émises : si les radicaux libres sont responsables de stress oxydatif, ils sont également impliqués dans des réactions de phagocytose des micro-organismes, de détoxification et d'apoptoses¹⁷⁴. Or, les cellules précancéreuses peuvent être éliminées par apoptose. En interférant avec l'élimination de ces cellules, les antioxydants pourraient induire la cancérogenèse. Ceci expliquerait qu'un certain nombre d'études ne montrent pas d'effet protecteur des antioxydants. Les doses utilisées pour mener les études sont trop importantes par rapport aux besoins quotidiens et les durées de supplémentation sont trop longues.

En guise de conclusion, cette étude déconseillerait de supplémenter en vitamines antioxydantes les patients porteurs d'adénomes colorectaux. Cette recommandation peut être étendue aux personnes possédant des antécédents familiaux.

A RETENIR

Possible effet protecteur des vitamines antioxydantes à doses physiologiques

Pas de supplémentation trop importante

Consommer au moins 5 fruits et légumes par jour sous toutes leurs formes : cuits, crus, en conserve, surgelés...

V. LES FLAVONOÏDES

1. Introduction

Les composés phénoliques sont constitués de deux classes principales : les acides phénoliques et les flavonoïdes. La classe des flavonoïdes est définie par une structure de base commune composée de trois cycles dont deux aromatiques et un hétérocycle oxygéné aromatique :

174. Salganik R.I. The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001, 20 : 464S-472S.

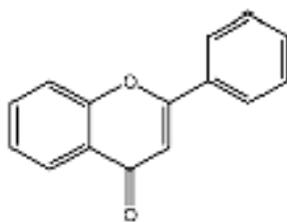


Figure 12 : Structure de base des flavonoïdes

Selon le degré d'oxydation, de substitution, de conjugaison et de polymérisation, plusieurs sous-classes sont définies contenant un grand nombre de composés essentiellement contenus dans les fruits et légumes et dans certaines boissons comme le thé, le café, le vin rouge^{175, 176}.

Flavonols	Quercétine Myricétine Kaempférol
Flavanols	(-) Epicatéchine (+) Catéchine Gallate d'(-)épigallocatechine
Flavones	Apigénine Lutéoline
Flavanones	Naringénine Hesperétine Eriodictyol
Anthocyanidines	Cyanidine Malvidine Delphinidine Pelargonidine

Tableau VII : Les différents flavonoïdes¹⁷⁷

175. Di MAJO d., Giammanco M., La Guardia M. et al. Flavanones in Citrus fruit: Structure-antioxidant activity relationships. *Food Research International*. 2005, 38 : 1161-1166.

176. Hollman P.C.H. et Katan M.B. Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Food and Chemical Toxicology*. 1999, 37 : 937-942.

177. Lotito S.B. et Frei B. Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon? *Free Radical Biology & Medicine*. 2006, 41(12) : 1727-1746.

2. Effets

Une première étude s'est appliquée à démontrer l'action antioxydante des flavonoïdes. Partant de l'hypothèse que la pratique du sport induit un stress oxydatif, il a été administré à trente cyclistes lors d'un exercice à la place de l'eau une solution placebo ou une solution contenant divers polyphénols dont des anthocyanes, des flavonols, des dérivés hydroxycinnamiques, des stilbènes et des acides ellagiques. Différentes mesures de marqueurs de l'oxydation ont été réalisées sur les prises de sang effectuées juste après l'exercice et 45 minutes après mais il n'a pu être démontré de différences dans le statut oxydatif total des sportifs ayant pris les flavonoïdes comparé aux sportifs ayant reçu le placebo¹⁷⁸.

Une étude hollandaise réalisée dans la ville de Zutphen a suivi 805 hommes âgés de 65 à 84 ans pendant 5 ans. Cette étude n'a pas montré d'association entre les deux flavonoïdes testés: flavanol et flavone et la mortalité par cancer colorectal¹⁷⁹.

Ces deux flavonoïdes ont également été étudiés dans une grande étude de cohorte comprenant 120850 hommes et femmes. Tout comme dans l'étude précédente, aucun lien avec le cancer du colon n'a été mis en évidence¹⁸⁰.

Enfin, une étude prospective finlandaise sur 24 ans n'a pas montré de diminution du risque de cancer colorectal lors de la consommation de flavanol¹⁸¹.

Une étude japonaise Ohsaki a tenté de relier la consommation de thé vert riche en flavonols et en catéchines à la mortalité par cancer colorectal. La consommation croissante de thé vert n'a pas été reliée à une diminution de la mortalité par cancer colorectal¹⁸². Ce résultat a été confirmé par une méta-analyse regroupant 9 études sur le cancer colorectal¹⁸³. Dans cette méta-analyse, 19 études sur le cancer du colon seul et 18 études sur le cancer du rectum seul ont été relevées mais aucune association n'a été notée.

178. Morillas-Ruiz J.L., Villegas Garcia J.A., Lopez F.J. et al. Effects of polyphenolic antioxidants on exercise-induced oxidative stress. *Clinical Nutrition*. 2006, 25 : 444-453.

179. Hertog M.G.L., Hollman P.C.H., Katan M. et Kromhout D. Dietary flavonoids and cancer risk in the Zutphen Elderly Study. *Nutrition and Cancer*. 1994, 22 : 175-184.

180. Goldbohm R.A., van der Brandt P.A., Hertog M.G.L. et al. Flavonoid intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology*. 1995, 141 (supplement).

181. Knekt P., Järvinen R., Seppänen R. et al. Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. *American Journal of Epidemiology*. 1997, 146 : 223-230.

182. Kuriyama S., Shimazu T., Ohmori K. et al. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan. *JAMA*. 2006, 296 : 1255-1265.

183. Arab L. et Il'yasova D. The epidemiology of tea consumption and colorectal cancer incidence. *J. Nutr.* 2003, 133 : 3310S-3318S.

Au contraire, trois études ont conclu que le thé était associé à une diminution du risque du rectum mais pas du colon^{184, 185, 186}.

3. Mécanismes

Les flavonoïdes sont considérés comme des antioxydants puissants grâce à leur potentiel redox bas et leur capacité à donner des électrons et des atomes d'hydrogène. Le rôle des flavonoïdes en tant qu'antioxydants a été résumé par six mécanismes :

- la capture directe des radicaux libres,
- la down-regulation de la production de radicaux,
- l'élimination des précurseurs de radicaux,
- la chélation des métaux,
- l'inhibition de la xanthine oxydase,
- l'élévation des antioxydants endogènes¹⁸⁷.

De nombreux flavonoïdes agissent comme des agonistes estrogéniques naturels qui entrent en compétition avec les estrogènes endogènes pour la liaison aux récepteurs estrogéniques de type II, résultant en une diminution de l'activation des voies métaboliques estrogéniques. Cette activité estrogénique a été corrélée à leur capacité antitumorale^{188, 189}.

De très nombreuses autres études se sont intéressées à un flavonoïde en particulier et ont mis en évidence des propriétés propres à chaque flavonoïde.

Ainsi, la quercétine posséderait la capacité de capter les radicaux libres grâce à son groupement phénolique, d'induire l'apoptose et d'inhiber la prolifération cellulaire. Sur des cellules Caco 2, une inhibition significative de la prolifération cellulaire a été observée avec une augmentation des concentrations en quercétine et avec une augmentation du temps

184. Il'yasova D., Martin M. et Sandler R.S. Tea intake and risk of colon cancer in African-Americans and Whites: North Carolina colon cancer study. *Cancer Causes and Control*. 2003, 14 : 767-772.

185. Baron J.A., Gerhardsson de Verdier M. et Ekblom A. Coffee, tea, tobacco, and cancer of the large bowel. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1994, 3 : 565-570.

186. Rosenberg L. Coffee and tea consumption in relation to the risk of large bowel cancer: a review of epidemiologic studies. *Cancer Letters*. 1990, 52 : 163-171.

187. cf. note 81.

188. Ranelletti F.O., Ricci R., Larocca L.M. et al. Growth-inhibitory effect of quercetin and presence of type-II estrogen-binding sites in human colon-cancer cell lines and primary colorectal tumors. *Int. J. Cancer*. 1992, 50 : 486-492.

189. Shao Z.M., Alpaugh M.L., Fontana J.A. et al. Genistein inhibits proliferation similarly in estrogen receptor-positive and negative human breast carcinoma cell lines characterized by P21WAF1/CIP1 induction, G2/M arrest, and apoptosis. *J. Cell Biochem*. 1998, 69 : 44-54.

d'incubation avec la quercétine¹⁹⁰. Sur des lignées cellulaires humaines de cancer colique HCT 116 et HT 29, la quercétine à basse concentration agit comme un phytoestrogène et stimule la prolifération cellulaire via l'activation des récepteurs aux estrogènes puis de la protéine intracellulaire tyrosine kinase. Cependant, la quercétine induirait l'inhibition de la prolifération cellulaire à forte concentration.

Le gallate d'épigallocatechine et l'épigallocatechine sont des inhibiteurs de la croissance des cellules HCT 116¹⁹¹ et des cellules Caco 2¹⁹². De plus, ils inhiberaient l'angiogenèse¹⁹³ et certaines enzymes comme l'urokinase¹⁹⁴.

Les oligomères procyanidiques inhiberaient les cassures des brins d'ADN et les activités enzymatiques de la COX 2 et de l'ADN topoisomérase II¹⁹⁵, ils modulent la production de monoxyde d'azote par les macrophages possédant une NO synthase inductible. Enfin, ils affectent la ribonucléase réductase qui convertit les ribonucléotides en desoxyribonucléotides nécessaires la synthèse de l'ADN¹⁹⁶.

4. Biais

Les études réalisées chez l'Homme sont faussées par la difficulté à évaluer la quantité de flavonoïdes ingérée¹⁹⁶.

De plus, l'efficacité antioxydante des flavonoïdes est limitée *in vivo* par une capacité de résorption faible pour certains flavonoïdes. De plus, les taux plasmatiques observés sont faibles et les demi-vies plasmatiques sont de l'ordre de quelques heures seulement. Ce qui contraste avec les caractéristiques des vitamines antioxydantes. Enfin, les flavonoïdes sont métabolisés par le foie et l'intestin et induisent les enzymes de phase II, ils sont reconnus par

190. Dihal A.A., Woutersen R.A., van Ommen B. et al. Modulatory effects of quercetin on proliferation and differentiation of the human colorectal cell line Caco-2. *Cancer Letters*. 2006, 238 : 248-259.

191. Uesato S., Kitagawa Y., Kamishimoto M. et al. Inhibition of green tea catechins against the growth of cancerous human colon and hepatic epithelial cells. *Cancer Letters*. 2001, 170 : 41-44.

192. Ping Chen Z., Schell J.B., Ho Chi-Tang et Yu Chen K. Green tea epigallocatechin gallate shows a pronounced growth inhibitory effect on cancerous cells but not on their normal counterparts. *Cancer Letters*. 1998, 129 : 173-179.

193. Cao Y., Cao R. Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature*. 1999, 398 : 381.

194. Jankun J., Selman R., Swiercz R. et Skrzypczak-Jankun E. Why drinking green tea could prevent cancer. *Nature*. 1997, 387 : 561.

195. Romanczyk L.J., Hammerstone J.F., Buck M.M. et al. Cocoa extract compounds and methods for making and using the same. Patent Cooperation Treaty (PCT). 1997. WO 97/36497, USA, MARS Inc.

196. Wollgast J. et Anklam E. Polyphenols in chocolate: is there a contribution to human health? *Food Research International*. 2000, 33 : 449-459.

l'organisme comme des xénobiotiques donc comme potentiellement toxiques par l'organisme¹⁹⁷.

Les flavonoïdes ont la capacité de restaurer l' α tocophérol. En captant les radicaux libres, ils protègent l' α tocophérol de la consommation par ces même radicaux libres. Enfin ils convertissent les radicaux de tocophérols en α -tocophérol¹⁹⁸.

5. Mesures à prendre.

Les différentes sous-classes de flavonoïdes sont contenues dans¹⁹⁹:

Flavonols	Oignons, brocolis, cerises, thé, vin rouge
Flavones	Persil, thym
Flavanones	Citrons
Catéchines	Pommes, thé
Anthocyanes	Cerises, raisins
Isoflavones	Graines de soja, légumes

Tableau VIII: Sources alimentaires des différents flavonoïdes

La consommation moyenne journalière en flavonoïdes doit être de 1 gramme par jour.

A RETENIR Aucune preuve scientifique de l'effet des flavonoïdes sur le cancer colorectal Mais effet antioxydant important Présence dans de nombreux fruits et légumes, encourager leur consommation

197. cf. note 177.

198. cf. note 196.

199. cf. note 190.

VI. LES CRUCIFERES

1. Introduction

Les crucifères sont un vaste groupe de la famille des Brassicacées comprenant entre autres les brocolis, les choux de Bruxelles, les choux frisés, les choux raves...²⁰⁰. Leur point commun est de contenir des glucosinolates séquestrés dans les tissus des plantes. La destruction cellulaire met en contact les glucosinolates avec une enzyme endogène appelée myrosinase pour former notamment des isothiocyanates. Cette destruction cellulaire peut être causée par la préparation des aliments contenant ces glucosinolates, leur mastication ou encore leur digestion²⁰¹.

2. Effets

Une étude cas-témoins américaine réalisée à partir de la Singapore Chinese Health Study a conclu à une diminution de la concentration sanguine en isothiocyanates chez les patients atteints de cancer colorectal comparée aux témoins²⁰².

Une revue de la littérature a recensé quinze études cas-témoins sur le cancer du colon et dix études sur le cancer du rectum²⁰³. Sur les quinze études sur le colon, onze ont démontré une association inverse mais seulement six étaient significatives. Par contre, quatre ont montré une association positive mais non significative. Sur les dix études sur le cancer rectal identifiées, huit ont montré une association inverse mais seulement la moitié se sont avérées significatives. Trois ont montré une association positive mais non significative.

200. Lin H.J., Probst-Hensch N.M., Louie A.D. et al. Glutathione Transferase null genotype, broccoli, and lower prevalence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 1998, 7 : 647-652.

201. Johnson I.T. New approaches to the role of diet in the prevention of cancers of the alimentary tract. *Mutation Research*. 2004, 551 : 9-28.

202. Seow A., Yuan J.-M., Sun C.-L. et al. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis*. 2002, 23(12) : 2055-2061.

203. Verhoeven D.T.H., Goldbohm R.A., van Poppel G. et al. Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1996, 5 : 733-748.

3. Mécanismes

Les isothiocyanates tirent leurs propriétés cancéreuses de leurs capacités à moduler les activités des enzymes de biotransformation de phase I et II²⁰⁴. Ainsi, les isothiocyanates sont potentiellement inducteurs des enzymes de phase II dont certaines ont pour rôle la détoxification de carcinogènes alimentaires comme la glutathione S transférase, la glutathione peroxydase, la superoxyde dismutase...²⁰⁵.

Une étude *in vitro* sur une lignée colique (HT 29) a montré l'influence d'extraits de crucifères et de choux sur les effets provoqués par un inducteur d'oxydation comme le peroxyde d'hydrogène.

Plusieurs études sur un des isothiocyanates, le sulforaphane a montré que celui-ci induisait de façon dose-dépendante un arrêt du cycle cellulaire suivi d'une mort cellulaire^{206, 207}.

4. Biais

Il existe un polymorphisme au niveau de la glutathion S transférase. La glutathion S transférase conjugue un radical glutathion aux isothiocyanates facilitant l'excrétion des isothiocyanates^{208, 209}.

5. Conclusion

Aucun lien entre les crucifères et le cancer du colon ou du rectum n'a pu être démontré.

<p>A RETENIR</p> <p>Aucun argument scientifique prouvant l'effet protecteur des crucifères</p>
--

204. Shapiro T.A., Fahey J.W., Wade K.L. et al. Human metabolism and excretion of cancer chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of cruciferous vegetables

205. Gill C.I.R., Haldar S., Porter S. et al. The effects of cruciferous and leguminous sprouts on genotoxicity, in vitro and in vivo. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2004, 13(7) : 1199-1205.

206. cf. note 201.

207. Johnson I.T. Anticarcinogenic effects of diet-related apoptosis in the colorectal mucosa. *Food and Chemical Toxicology*. 2002, 40 : 1171-1178.

208. cf. note 202.

209. Lin H.J., Probst-Hensch N.M., Louie A.D. et al. Glutathione Transferase Null Genotype, Broccoli, and Lower Prevalence of Colorectal Adenomas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1998, 7 : 647-652.

VII. LES FOLATES

1. Introduction

Les folates sont de vitamines hydrosolubles du groupe B, appelées également vitamine B9, nécessaires à la formation des coenzymes impliquées dans la synthèse des purines et des pyrimidines²¹⁰. À cause de ce rôle dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN, le rôle des folates a été très étudié. Car, en conséquence, un déficit de folates dans les tissus à réplication rapide diminue la synthèse en ADN, conduisant à une réduction de la prolifération cellulaire, une altération de la physiologie des cellules, et conduisant à des cellules morphologiquement anormales. Cependant, s'il est bien établi qu'un déficit en folates réduit la croissance des tissus néoplasiques, cela ne signifie pas que les tissus normaux souffrant d'un déficit en folates soient moins susceptibles de se transformer en lésion cancéreuse^{211, 212}.

2. Effets

Une étude de cohorte de 2002 sur une population néerlandaise a conclu à une association inverse entre les folates et le cancer du colon avec un risque relatif égal à 0,73 (intervalle de confiance 95%, 0,46-1,17) entre le groupe consommant les plus grandes quantités de folates et celui en consommant le moins. De même, une réduction du risque de cancer du rectum a été observée mais uniquement chez l'homme²¹¹.

Ce résultat semble concordant avec celui d'une étude prospective étudiant les liens folates/cancer colorectal/caféine/tabac²¹³. On y démontre une association inverse mais non significative entre les folates et le risque de développer un cancer colorectal. Mais par site, l'association inverse est significative pour le colon avec une diminution du risque de 39% (RR=0,61, IC 95% 0,41-0,91) mais reste non significative pour le rectum.

210. cf. note 107.

211 Konings E.J.M., Goldbohm R. A., Brants H.A.M. et al. Intake of dietary folate vitamers and risk of colorectal carcinoma. *Cancer*. 2002, 95(7) : 1421-1433.

212. Kim Y-I. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *J. Nutr. Biochem*. 1999, 10 : 66-88.

213. Larsson S.C., Giovannucci E. Wolk A. A prospective study of dietary folate intake and risk of colorectal cancer: modification by caffeine intake and cigarette smoking. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2005, 14(3) : 740-743.

Une autre étude prospective sur une population de femmes américaines a montré une petite diminution du risque de développer un cancer colorectal²¹⁴.

3. Mécanismes

Les folates ont un rôle central dans la méthylation de nombreux composés. Les folates fournissent des groupements méthyl pour la conversion d'homocystéine en méthionine, qui est ensuite convertie en S-adénosylméthionine lui-même correspondant au donneur universel de groupement méthyl intervenant dans la méthylation d'un grand nombre de substrats comme l'ADN, l'ARN et les protéines²¹⁵. Les folates jouent donc un rôle crucial dans la méthylation de l'ADN, sa stabilité, son intégrité et sa réparation. Un déficit en folates conduit donc à une diminution de la méthylation de l'ADN²¹⁶. La méthylation de l'ADN maintient des régions génomiques dans un état de transcription latent²¹⁷. Inversement, l'hypométhylation globale peut faciliter l'expression d'oncogènes conduisant à une augmentation de la prolifération cellulaire. L'hypométhylation d'oncogènes dont le rôle est critique peut conduire à la surexpression de gènes menant à une dérégulation de la prolifération cellulaire²¹⁸.

Une hyperméthylation de certains promoteurs de gènes a été reportée. Une hypothèse suggère que l'hypométhylation globale pourrait induire une hyperméthylation régionale de certaines zones²¹⁹.

Un déficit en folates peut conduire à une sous-incorporation d'uracile dans l'ADN. Sous forme de 5,10-tetrahydrofolate, les folates sont des donneurs de méthyl servant à la conversion de l'UMP en TMP. Un déficit en folates conduit donc à une diminution du TMP, ce qui conduit à

214. Flood A., Caprario L., Chatterjee N. et al. Folate, methionine, alcohol, and colorectal cancer in a prospective study of women in the United States. *Cancer Causes and Control*. 2002, 13 : 551-561.

215. van Engeland M., Weijnenberg M.P., Roemen G.M.J.M., Brink M. et al. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Cancer Research*. 2003, 63 : 3133-3137.

216. cf. note 213.

217. Bollheimer L.M., Buettner R., Kullmann A., Kullmann F. Folate and its preventive potential in colorectal carcinogenesis. How strong is the biological and epidemiological evidence? *Critical Review in Oncology/Hematology*. 2005, 55 : 13-36.

218. Ryan B.M., Weir D.G. Relevance of folate metabolism in the pathogenesis of colorectal cancer. *J. Lab. Clin. Med.* 2001, 138 : 164-176.

219. Warnecke P.M., Bestor T.H. Cytosine methylation and human cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2000, 12 : 68-73.

une incorporation anormale de l'uracile dans l'ADN à la place de la thymidine, résultat qui a été relié à des cassures des brins d'ADN²²⁰.

4. Biais

Il existe un polymorphisme sur l'enzyme catabolisant les folates, la méthylènetetrahydrofolate réductase. Cette enzyme réduit le 5,10-méthylène-tetrahydrofolate en 5-méthyltetrahydrofolate et dans le même temps transforme l'homocystéine en méthionine. Le génotype normal de cette enzyme est le génotype CC. Cependant, il existe également le génotype CT qui correspond à 65% de l'activité normale et le génotype TT correspondant à 30% de l'activité de l'enzyme normale. Ces génotypes sont obtenus par le remplacement d'une cytosine par une tyrosine en position 677. Le génotype TT entraîne donc une augmentation de la concentration en 5,10-méthylènetetrahydrofolate. Ce génotype a été associé à une diminution du risque d'adénomes colorectaux lors de niveaux plasmatiques en folates élevés et à une augmentation du risque lors de concentrations plasmatiques faibles²²¹. Cependant les études à ce sujet ne concluent pas à un effet tranché²²².

5. Conclusion

Les études se montrent concluantes sur la protection des folates dans le cancer du colon mais pas dans le cancer du rectum. Les ANC des folates sont de 300 µg/j chez l'homme et 330 µg/j chez la femme. Les folates sont essentiellement contenus dans les légumes à feuilles vertes, les fruits frais, les épinards, le cresson, la mâche, les haricots verts, les carottes, les choux mais aussi dans les viandes, les abats, les poissons, les œufs, le lait et les germes de céréales²²³.

A RETENIR

Possible rôle protecteur des folates sur le cancer colorectal en particulier sur le colon

220. cf. note 214.

221. cf. note 218.

222. Marugame T., Tsuji E., Kiyohara C. et al. Relation of plasma folate and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism to colorectal adenomas. *International Journal of Epidemiology*. 2003, 32 : 64-66.

223. cf. note 107.

VIII. LE SELENIUM

1. Introduction

Le sélénium est un élément trace essentiel dont les deux composés dérivés les plus communs dans l'alimentation sont la sélénite et la sélénométhionine²²⁴. Le sélénium participe en tant que groupe prosthétique à la structure et à la conformation spatiale de plusieurs protéines dont quelques enzymes comme la glutathion peroxydase. Le rôle de cette enzyme est de protéger les membranes cellulaires contre les dommages oxydatifs en supprimant les lipides peroxydés et les peroxydes d'hydrogène²²⁵.

2. Effets

Plusieurs études se sont intéressées à la corrélation tumeur colorectale/concentration plasmatique en sélénium. Une étude rétrospective²²⁶ a conclu globalement que les patients avec un taux plasmatique de sélénium inférieur à 70 µg/L avaient une espérance de vie plus faible que les patients avec un taux supérieur.

Cependant, en comparant le groupe témoins au groupe de patients atteints de cancer colorectal, il n'a pas été démontré de différence de concentration plasmatique en sélénium entre ces deux groupes. En examinant les stades tumoraux selon la classification TNM, il existe une diminution significative du sélénium sérique avec la progression tumorale. Après excision de la tumeur, une diminution non significative de la concentration plasmatique en sélénium a été observée entre avant et après l'excision.

D'autres études vont dans le sens de cette étude avec des concentrations plasmatiques identiques entre les cas et les témoins²²⁵.

224. Shen C.-L., Song W., Pence B.C. Interactions of selenium compounds with other antioxidants in DNA damage and apoptosis in human normal keratinocytes. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2001, 10 : 385-390.

225. Fernandez-Bañares F., Cabré E., Esteve M. et al. Serum selenium and risk of large size colorectal adenomas in a geographical area with a low selenium status. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002, 97(8) : 2103-2108.

226. Hornik P., Milde D., Trenz Z et al. Colon tissue concentrations of copper, iron, selenium, and zinc in colorectal carcinoma patients. *Chem. Pap.* 2006, 60(4) : 297-301.

Une supplémentation en sélénium sur des 36 hommes pendant 9 mois²²⁷ a été associée à une concentration sérique en sélénium deux fois plus élevée dans le groupe supplémenté par rapport aux témoins. Pourtant la supplémentation par 247 µg de sélénium soit 5 fois les AJR n'a été associée qu'à une modeste diminution du risque de récurrence d'adénomes qui s'est finalement avérée non significative²²⁸.

Concernant le cancer colorectal, il a été trouvé une diminution marginale mais significative du risque de cancer colorectal^{229, 230}. 200 µg de sélénium, soit 4 fois les AJR, ont été utilisés dans ces études.

Il n'existe qu'un faible intervalle entre la dose utile et la dose toxique en sélénium, ce qui peut expliquer la difficulté à conclure sur la supplémentation si le statut en sélénium n'est pas connu. Nombre de ces études ne montrent pas d'effet significatif protecteur du sélénium mais elles ont été réalisées avec des doses très largement supérieures aux doses physiologiques.

L'étude Suvimax a quant à elle utilisé des doses de 100 µg de sélénium, soit 2 fois les AJR et a conclu à une diminution du risque.

3. Mécanismes

Le sélénium pourrait agir selon plusieurs mécanismes. D'abord, il entraînerait une protection directe contre les dommages oxydatifs par son rôle anti-radicalaire mais il pourrait aussi protéger contre les métabolites cytotoxiques issus de l'oxydation.

De plus, il pourrait posséder un effet sur la carcinogenèse, il aurait la capacité à stimuler l'apoptose et à maintenir l'intégrité membranaire^{231, 232}.

227. El-Bayoumy K., Richie J.P., Boyiri T. et al. Influence of selenium-enriched yeast supplementation on biomarkers of oxidative damage and hormone status in healthy adult males: a clinical pilot study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2002, 11 : 1459-1465.

228. Reid M.E., Duffield-Lillico A.J., Sunga A. et al. Selenium supplementation and colorectal adenomas: an analysis of the nutritional prevention of cancer trial. *Int. J. Cancer*. 2006, 118 : 1777-1781.

229. Duffield-Lillico A.J., Reid M.E., Turnbull B.W. et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomised clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2002, 11 : 630-639.

230. Combs G.F. Jr, Clark L.C. et Turnbull B.W. Reduction of cancer risk with an oral supplement of selenium. *Biomed. Environ Sci*. 1997, 10 : 227-234.

231. Nanao J.L., Czerucka D., Menguy F., Rampal P. Effect of selenium on growth of three human colon cancer cell lines. *Biol. Trace Elem. Res*. 1987, 33 : 303-315.

232. Sandström B.E., Marklund S. Effects of variation in glutathione peroxidase activity on DANN damage and cell survival in human cells exposed to hydrogen peroxide and t-butyl hydroperoxide. *Biochem J*. 1990, 271 : 17-23.

Le sélénium interviendrait dans la méthylation de l'ADN. Ainsi, une étude expérimentale s'est intéressée à une lignée cellulaire de cellules cancéreuses coliques, les cellules caco-2. Ces cellules ont été exposées à 0, 1 ou 2 μmol de sélénite/L. L'ADN isolé de ces cellules était hypométhylé dans les cellules non traitées comparé aux cellules traitées par 1 ou 2 μmol de sélénite/L. Plus précisément, la région du promoteur p53 impliqué dans la cancérogenèse était hypométhylée en l'absence de traitement par sélénite²³³.

Reproduite chez le rat, cette expérience a donné des résultats similaires : la supplémentation de rats avec 0, 1 ou 2 mg/kg de sélénium sous forme de sélénite ou de sélénométhionine a conduit à de l'ADN davantage méthylé lors de la supplémentation^{233, 234}.

Enfin, le sélénium possède un rôle d'immunomodulateur. A dose faible, il stimule le système immunitaire tandis qu'à dose élevée, il l'inhibe. A dose physiologique, il stimule la formation d'anticorps et l'activité de nombreuses cellules immunocompétentes comme les lymphocytes T auxiliaires, T cytotoxiques et les cellules NK²³⁵.

4. Conclusion

Les apports nutritionnels conseillés en sélénium sont de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$. Les aliments qui en contiennent sont très variés. Ainsi, les produits les plus riches sont les poissons, les œufs, les viandes, les fromages, le lait, les noix, l'ail, la levure de bière, les germes de blé, le chou mais les légumes et les fruits en sont pauvres²³⁶. Cependant la teneur en sélénium des aliments varie selon leur origine géographique car certains sols sont riches ou pauvres en sélénium. En effet, il existe des disparités dans la teneur en sélénium des sols qui se répercutent sur la teneur en sélénium des végétaux. De plus, la nature du sol influence l'assimilation du sélénium par les plantes : les sols alcalins favorisent la transformation en sélénates facilement absorbables par les plantes alors qu'un sol acide fixe le sélénium sous forme insoluble.

Dans les régions sélénoprives comme la Chine, la Nouvelle-Zélande, les taux plasmatiques en sélénium ne sont que de 20 à 30 $\mu\text{g}/\text{L}$ contre 200 $\mu\text{g}/\text{L}$ pour les régions sélénifères comme le Japon, le Canada, le Brésil, la Colombie, le Venezuela ou encore le Mexique. En Europe, les

233. Davis C.D., Uthus E.O., Finley J.W. Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro cells and in vivo in rat liver and in colon. *J. Nutr.* 2000, 130 : 2903-2909.

234. Davis C.D., Uthus E.O. Dietary folate and selenium affect dimethylhydrazine-induced aberrant crypt formation, global DNA methylation and one-carbon metabolism in rats. *J. Nutr.* 2003, 133 : 2907-2914.

235. Burk R.F. *Selenium in biology and human health*. Springer-Verlag : 1994. 221 p.

236. cf. note 107.

taux plasmatiques sont de l'ordre de 50 à 100 µg/L. En France, le taux moyen est de 60 µg/L²³⁷ et 10% de la population présenterait un déficit en sélénium.

A RETENIR

Effet très faible du sélénium
Supplémentation envisageable au cas par cas

IX. L'AIL

1. Introduction

L'ail frais contient de nombreux composés comme de l'eau, des glucides complexes, des protéines, des fibres, des lipides, des acides gras essentiels, des vitamines et des minéraux²³⁸ et surtout un composé instable sulfuré : l'alliine ou sulfoxyde de S-allylcystéine. Lorsque l'ail est coupé, haché ou mâché, une enzyme l'alliinase est libérée et convertit l'alliine en allicine qui est rapidement oxydée en disulfure de diallyle. Un cytochrome P450 convertit le disulfure de diallyle en sulfoxyde de diallyle et en sulfure de diallyle²³⁹.

Les effets bénéfiques de l'ail sont connus depuis des milliers d'années notamment pour ses propriétés antimicrobiennes ou encore ses effets protecteurs sur les pathologies cardiovasculaires.

2. Effets

Chez l'animal, après induction d'une tumeur colique par l'azoxymethane chez des rats Sprague Dawley, l'administration d'ail diminue de façon significative le nombre de cellules mutées par

237. Badmaev V., Majeed M., Passwater R.A. A selenium : a quest for better understanding. *Alternative therapies in health and medicine*. 1996, 2(4) : 59-67.

238. Bianchini F., Vainio H. Allium vegetables and organosulfur compounds: do they help prevent cancer. *Environ. Health Perspect.* 2001, 109 : 893-902.

239. Yang C.S., Chhabra S.K., Hong J.-Y., Smith T.J. Mechanisms of inhibition of chemical toxicity and carcinogenesis by diallyl sulfide (DAS) and related compounds from garlic. *J. Nutr.* 2001, 131 : 1041S-1045S.

rapport aux rats témoins, diminue la prolifération cellulaire significativement et augmente l'apoptose de façon significative²⁴⁰.

Chez l'Homme, 3 méta-analyses ont montré une réduction du risque de cancer colique et du cancer rectal^{241, 242, 243}. Dans l'une d'elle, une réduction d'environ 30% a été démontrée entre deux groupes de populations consommant d'une part 9 à 10 gousses d'ail et d'autres part 1 gousse d'ail.

3. Mécanismes

L'un des mécanismes proposés pour expliquer l'effet protecteur de l'ail est la diminution de la synthèse de composés N-nitroso-. En 1983, Williams proposa le premier que certains composés sulfurés favoriseraient la formation de nitrosothiols minimisant ainsi la quantité de nitrites disponibles pour la synthèse de composés N-Nitrosés²⁴⁴. Dion et al. en 1997, ont déterminé quels composés sulfurés issus de l'ail étaient efficaces pour bloquer la formation de composés N-nitrosés. Dans cette étude, seul le S-allylcystéine est efficace²⁴⁵.

Une autre hypothèse suggère que les composés sulfurés pourraient supprimer la bioactivation carcinogénique. De nombreuses sources révèlent que l'ail est efficace dans le blocage de l'alkylation de l'ADN, une des premières étapes de la carcinogenèse par les nitrosamines. Le blocage de cette bioactivation par les nitrosamines entraîne des changements sur quelques enzymes à cytochrome P450. Le cytochrome P450 2E1 est très vulnérable aux effets des composés sulfurés, il est inhibé par les dérivés de l'ail. Or, cette enzyme est connue pour activer un grand nombre de xénobiotiques incluant les carcinogènes comme les nitrosamines. En inhibant l'activation de carcinogènes, les dérivés de l'*Allium* rendent ces agents pathogènes moins capables d'initier le processus de carcinogenèse²⁴⁶.

240. Sengupta A., Ghosh S., Das S. Modulatory influence of garlic and tomato on cyclooxygenase-2 activity, cell proliferation and apoptosis during azoxymethane induced colon carcinogenesis in rat. *Cancer Letters*. 2004, 208 : 127-136.

241. cf. note 238.

242. Fleischauer A.T., Poole C., Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 72 : 1047-1052.

243. Fleischauer A.T., Arab L. Garlic and cancer: a critical review of the epidemiologic literature. *J. Nutr.* 2001, 131 : 1032S-1040S.

244. Milner J.A. A historical perspective on garlic and cancer. *J. Nutr.* 2001, 131 : 1027S-1031S.

245. Dion M. The influence of garlic and associated constituents on nitrosamine formation and bioactivation. Thèse de master de science. Université de l'État de Pennsylvanie, University Park. 1997.

246. Pinto J.T., Rivin R.S. Antiproliferative effects of *Allium* derivatives from garlic. *J. Nutr.* 2001, 131 : 1058S-1060S.

Certains composés comme le sulfide de diallyle, le diallyltrisulfide posséderaient des propriétés antiprolifératives qui pourraient permettre de diminuer la croissance tumorale et d'induire l'apoptose²⁴⁷.

Enfin, les dérivés de l'*Allium* régulent un certain nombre d'enzymes à cytochrome P450, peuvent induire un système de conjugaison de phase II qui inactivent la plupart des carcinogènes^{248, 249}.

4. Biais

Il a été observé que toutes les sources d'ail ne protègent pas de la même manière.

Il existe un effet combiné de l'ail et du sélénium.

5. Conclusion

Par ses nombreuses vertus, l'ail est évidemment à conseiller puisqu'il présenterait entre autres un effet protecteur contre le cancer du colon et du rectum.

A RETENIR
Possible effet protecteur de l'ail

X. LE CAFE

1. Introduction

Du fait de sa grande consommation, le café a suscité des interrogations sur son potentiel cancérigène et a généré plusieurs études. La composition du café est complexe. Il contient entre autres des polymères phénoliques comme des entérolignanes, des polysaccharides, des

247. cf. note 245.

248. Hu X., Singh S.V. Glutathione S-transferase of female A/J mouse lung and their induction by anticarcinogenic organosulfides from garlic. *Arch. Biochem. Biophys.* 1997, 340 : 279-266.

249. Sparnins V.L., Barany G., Wattenberg L.W. Effects of organosulfurs comounds from garlic and onion on benzo[a]pyrene-induced neoplasia and glutathione S-transferase activity in the mouse. *Carcinogenesis.* 1988, 9 : 131-134.

acides chlorogéniques, des minéraux, de l'eau, de la caféine, des diterpènes comme le cafestol et le kahweol, des acides organiques, des sucres, des lipides, des protéines...²⁵⁰

2. Effets

Concernant les adénomes, peu d'études ont été menées. Cependant, le peu d'études réalisées n'a mis en évidence aucun risque de récurrence de cancer colorectal suite à la consommation de café et aucune localisation spécifique n'a été observé²⁵¹.

Au niveau du cancer colorectal en lui-même, il existe des contradictions entre les résultats publiés selon qu'il s'agit d'études cas-témoins ou d'études prospectives de cohorte.

Ainsi, une étude de cohorte intitulée "Swedish Mammography Screening Cohorte" a évaluée la consommation de café de 64 463 femmes suédoises durant les 6 mois précédents. 460 femmes ont développé un cancer colorectal dont 291 au niveau colique, 159 au niveau rectal et 10 présentaient les deux localisations. Entre le groupe de femmes consommant plus de 4 tasses de café par jour et celles consommant moins d'une tasse par jour, la différence de risque relatif était de 1,04. Dans cette étude, boire du café régulièrement ne diminue pas le risque de cancer colorectal²⁵².

Cette étude a été reprise au sein d'une nouvelle étude plus vaste incluant 45 306 hommes du "Cohort of Swedish Men". Il a été confirmé l'absence du bénéfice du café chez la femme mais aussi chez l'homme. Le résultat combiné donne un risque relatif égal à 1 pour chaque tasse de café supplémentaire bue par jour²⁵³.

Ces résultats sont confirmés par plusieurs méta-analyses^{252, 254, 255} où les risques relatifs restent proches de 1.

250. <http://www.mc.vanderbilt.edu/coffee/chemical.html>.

251. Baron J.A., Greenberg E.R., Haile R. et al. Coffee and tea and the risk of recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1997, 6 : 7-10.

252. Terry P., Bergkvist L., Holmberg L. et Wolk A. Coffee consumption and risk of colorectal cancer in a population based prospective cohort of Swedish women. *Gut*. 2001, 47 : 87-90.

253. Larsson S.C., Bergkvist L., Giovannucci E., Wolk A. Coffee consumption and risk of colorectal cancer in two prospective cohort studies of Swedish women and men. *Am. J. Epidemiol.* 2006, 163(7) : 638-644.

254. Tavani A. et La Vecchia C. Coffee, decaffeinated coffee, tea and cancer of the colon and rectum : a review of epidemiological studies, 1990-2003. 2004, 15(8) : 743-757.

255. Giovannucci E. Meta analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1998, 147(11) : 1043-1052.

Au contraire, les études cas-témoins sont favorables à un bénéfice du café sur le cancer colorectal. Elles ont trouvé majoritairement un risque relatif inférieur à 1 mais restant cependant proche de 1²⁵⁶.

3. Mécanismes

Globalement, il a été mis en évidence que le café augmente la motilité intestinale provoquant le même effet que les fibres alimentaires, c'est à dire réduire le temps de contact avec les carcinogènes²⁵⁷. Le café diminue également le cholestérol, les acides biliaires et la sécrétion de stérols dans le colon.

Pour expliquer l'effet potentiel bénéfique du café sur le cancer colorectal, les diterpènes contenus dans le café ont été mis en cause. Dans les modèles animaux et les cultures cellulaires, les diterpènes du café ont réduit la génotoxicité de certains carcinogènes comme le 7,12-dimethylbenz[a]anthracène, l'aflatoxine B1, le benzo[a]pyrène²⁵⁷. Ces diterpènes induiraient des enzymes de conjugaison comme la glutathione S transférase et la glucuronyl S transférase. De plus, ils augmenteraient l'expression de protéines impliquées dans les défenses antioxydantes cellulaires. Enfin, ils inhiberaient l'expression et/ou l'activité de cytochromes P450 impliqués dans l'activation de carcinogènes²⁵⁸.

L'hypothèse de la participation de la caféine a été envisagée. Trois études cas-témoins ont montré que le café décaféiné n'était pas associé au cancer colique ou rectal. Il en est de même pour le risque de récurrence d'adénomes avec un risque relatif de 0,96 pour le café caféiné contre 0,97 pour le café décaféiné. Pourtant, une autre étude utilisant les données du "Nurses' Health Study" et du "Health Professionals' Follow Up Study" a montré que les participants de l'étude consommant régulièrement 2 tasses ou plus de café décaféiné avaient une incidence 52% plus faible de cancer rectal que ceux consommant du café caféiné²⁵⁹.

4. Conclusion

Il n'est pas possible de mettre en évidence un effet protecteur du café sur le cancer colorectal.

256. cf notes 252, 254, 255.

257. cf. note 254.

258. Cavin C., Holzhaeuser D., Scharf G. et al. Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity. *Food Chem. Toxicol.* 2002, 40(8) : 1155-1163.

259. Michels K.B., Willett W.C., Fuchs C.S., Giovannucci E. Coffee, tea and caffeine consumption and incidence of colon and rectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005, 97(4) : 282-292.

A RETENIR

Probablement pas d'effet protecteur du café

Maintenir une consommation modérée car rôle du café dans le cancer de la vessie

XI. LES PROBIOTIQUES ET LES PREBIOTIQUES

1. Introduction

a. La flore intestinale

La flore colique contient plus de 100 000 milliards de bactéries réparties en 600 espèces dont le rôle est de digérer les aliments en nutriments, de protéger l'organisme contre les bactéries pathogènes, les virus, les toxines.

L'hypothèse de la flore colique comme étiologie du cancer du colon a été émise à la suite de plusieurs constatations :

Il a été montré que les selles humaines peuvent contenir des substances mutagènes ou génotoxiques d'origine bactérienne²⁶⁰.

Les bactéries intestinales peuvent produire à partir des aliments consommés, des substances génotoxiques, carcinogènes ou capables de promouvoir des tumeurs²⁶¹.

Les bactéries intestinales peuvent activer des procarcinogènes.

Les rats dépourvus de flore intestinale ont moins de cassures d'ADN dans leurs tissus comparés aux rats dont la flore est normale²⁶².

Les rats dépourvus de flore intestinale chez lesquels il a été administré un agent carcinogène ont une incidence de cancer colique plus faible que les rats ayant reçu un traitement similaire mais possédant une flore colique normale²⁶³.

260. Venturi M., Hambly R.J., Glinghammar B. et al. Genotoxic activity in human faecal water and the role of bile acids : a study using the alkaline comet assay. *Carcinogenesis*. 1997, 18 : 2353-2359.

261. Hambly R.J., Rumney C.J., Cunnigham M. et al. Influence of diets containing high and low risk factors for colon cancer on early stages of carcinogenesis in human flora-associated (HFA) rats. *Carcinogenesis*. 1997, 18 : 1533-1539.

262. Rumney C.J., Rowland I.R., Coutts T.M. et al. Effects of risk-associated human dietary macrocomponents on processes related to carcinogenesis in human flora-associated (HFA) rats. *Carcinogenesis*. 1993, 14 : 79-84.

263. Reddy B.S., Narisawa I., Maronpot R. et al. Animal models for the study of dietary factors and cancer of the large bowel. *Cancer Research*. 1975, 35 : 3421-3426.

b. Définitions

- Probiotiques : Ce sont des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent à leurs hôtes des effets bénéfiques sur leur santé. Ces microorganismes survivent tout au long du tractus digestif et ont la capacité à y proliférer²⁶⁴.

Les probiotiques comprennent deux grands groupes de bactéries :

- Les bactéries lactiques : ce sont des bactéries appartenant principalement aux genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*...
- Les bactéries non lactiques et levures : Elles sont peu utilisées comme probiotiques à l'exception de *Saccharomyces boulardii* utilisé comme flore de substitution lors de diarrhées.

- Prébiotiques : Ce sont des ingrédients non digestibles qui affectent de façon bénéfique l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'un nombre d'espèces de bactéries limité déjà établies dans le colon et ainsi apportent un effet bénéfique à la santé de l'hôte²⁶⁵.

- Symbiotiques : mélange de prébiotiques et de probiotiques qui affectent de façon bénéfique l'hôte en augmentant la survie et l'implantation de suppléments alimentaires microbiens vivants dans le tractus gastrointestinal de l'hôte²⁶⁶.

2. Effets

a. Les probiotiques

Très peu d'études ont été réalisées chez l'homme vraisemblablement par manque de recul, le sujet n'étant étudié que depuis peu. Par contre, dans les modèles animaux, les résultats sont encourageants.

La plupart des études sont fondées sur l'administration d'un carcinogène à des rats : le 1,2-diméthylhydrazine, l'azoxyméthane ou encore le N-méthyl-N'-nitro-N-nitroguanidine. L'administration de probiotiques tels que *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*,

264. http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probioticguidelines.pdf

265. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota : introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995, 125(6) : 1401-1412.

266. Andersson H. Asp N.-G., Bruce A. et al. Health effects of probiotics and prebiotics : a literature review on human studies. *Scand J Nutr.* 2001, 45 : 58-75.

Lactobacillus casei ou *Streptococcus thermophilus* entraîne une réduction de l'incidence des tumeurs coliques ou des dommages causés à l'ADN^{267, 268, 269, 270, 271}.

Chez l'homme, la difficulté réside dans le fait que la flore colique n'est pas accessible, c'est pourquoi c'est la flore fécale qui est évaluée et notamment l'activité d'enzymes procarcinogènes. Ainsi, dans une étude portant sur 9 sujets, l'administration de *L. acidophilus* (10^9 Unités Formant Colonies (UFC)/jour) et *Bifidobacterium bifidum* (10^{10} UFC/jour) pendant trois semaines a conduit à une diminution de l'activité fécale de la nitroréductase qui réduit les composés nitrés en amines parmi lesquelles certaines sont carcinogènes²⁷². De plus, une augmentation de l'activité de la β -glucosidase, enzyme de détoxification capable entre autres d'hydrolyser certains carcinogènes a été mesurée.

b. Les prébiotiques

Là aussi, les études ont été principalement menées chez l'animal.

Des rats F344 males ont reçu une alimentation enrichie en inuline et en oligofructose. 10 semaines après le début de ce régime alimentaire, les rats ont été traités par de l'azoxymethane. 31 semaines plus tard, il a été observé une diminution du nombre de tumeurs par rapport au groupe de rats contrôles et la prolifération colique était plus faible²⁷³.

Selon le même principe, des rats ont reçu soit une alimentation normale, soit une alimentation enrichie en oligofructose soit une alimentation enrichie en inuline. Puis, ils ont reçu du 1,2-

267. McIntosh G.H., Royle P.J. et Playne M.J. A probiotic strain of *L. acidophilus* reduces DMH-induced large intestinal tumors in male Sprague-Dawley rats. *Nutrition and Cancer*. 1999, 35 : 153-159.

268. Rowland I.R., Bearne C.A., Fischer R. et Pool-Zobel B.L. The effect of lactulose on DNA damage induced by DMH in the colon of human flora-associated rats. *Nutrition and Cancer*. 1996, 26 : 37-47.

269. Rowland I.R., Rumney C.J., Coutts J.T. et Lievens L.C. Effect of *Bifidobacterium longum* and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis*. 1998, 19 : 281-285.

270. Pool-Zobel B.L., Bertram B., Knoll M. et al. Antigenotoxic properties of lactic acid bacteria in vivo in the gastrointestinal tract of rats. *Nutrition and Cancer*. 1993, 20 : 271-282.

271. Wollowski I., Ji S.T., Bakalinsky A.T. et al. Bacteria used for the production of yogurt inactivate carcinogens and prevent DNA damage in the colon of rats. *Journal of Nutrition*. 1999, 129 : 77-82.

272. Marteau P., Pochart P., Flourie B., et al. Effect of chronic ingestion of a fermented dairy product containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* on metabolic activities of the colonic flora in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990, 52 : 685-688.

273. Femia A.P., Luceri C., Dolaro P. et al. Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*. 2002, 23(11) : 1953-1960.

dimethylhydrazine. Les résultats ont permis de conclure à un effet protecteur de ces deux prébiotiques à un stade précoce et principalement dans le colon distal plus que proximal²⁷⁴.

c. Les symbiotiques

Une étude européenne intitulée SYNCAN pour "SYNbiotic and CANcer prevention in humans" a été réalisée sur 80 personnes atteintes soit de lésions précancéreuses soit de cancer colique. Au sein de ces deux groupes, une partie a reçu un placebo et l'autre partie a reçu un mélange composé d'un prébiotique, le fructo-oligosaccharide et de deux probiotiques : les *Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus rhamnosus*. Les personnes ayant reçu le traitement symbiotique ont présenté une réduction significative des dommages à l'ADN cellulaire par rapport au groupe placebo. De plus, une amélioration de la réponse immunitaire a été observée chez les personnes atteintes d'un cancer colique. Ce traitement a entraîné une réduction de la prolifération des cellules de l'épithélium et de l'exposition des cellules coliques aux substances dangereuses du contenu fécal²⁷⁵.

3. Mécanismes

Les probiotiques et les prébiotiques ont été reliés au cancer colorectal par différents mécanismes^{276, 277}:

- Les probiotiques et les prébiotiques se lieraient aux substances potentiellement mutagènes réduisant ainsi l'exposition de l'hôte à ces substances,
- Ils induiraient une diminution des dommages à l'ADN des cellules coliques,
- Ils diminueraient l'activité d'enzymes procarcinogènes :
 - La nitrate réductase qui réduit les nitrates en nitrites qui réagissent avec des composés azotés pour former des composés nitrés qui sont carcinogènes.

274. Hughes R. et Rowland I.R. Stimulation of apoptosis by two prebiotic chicory fructans in the rat colon. *Carcinogenesis*. 2001, 22(1) : 43-47

275. http://www.healthandfood.be/html/fr/article/mai2005/probiotique_microbe.htm. [consulté le 12 novembre 2006].

276. Wollowski I., Rechkemmer G. et Pool-Zobel B. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, 73(Suppl) : 451S-455S.

277. Heavey P.M., Rowland I.R. Gastrointestinal cancer. *Best practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2004, 18(2) : 323-336.

- La nitroréductase qui réduit les composés nitrés en amines carcinogènes.

Ils augmenteraient l'activité d'enzymes de détoxification :

- La β -glucuronidase qui déconjugue les carcinogènes dans le colon,
- La β -glucosidase qui hydrolyse les composés mutagènes et les carcinogènes.

- Ils réduiraient les mutations,

- Ils augmenteraient les acides gras à chaîne courte et diminueraient ainsi le pH,

- Ils diminueraient la prolifération des cellules transformées et augmenteraient leur apoptose.

4. Conclusion

Les résultats des études menées dans le cancer colorectal sont prometteurs. Cependant, il n'existe pas suffisamment d'études cliniques pour pouvoir conclure à un effet bénéfique chez l'homme.

A RETENIR

Manque de données permettant de conclure

Une multitude d'études ont été réalisées pour évaluer l'effet protecteur de certains aliments. De nombreuses divergences y sont apparues notamment dans les études menées chez l'homme, ce qui ne permet pas de conclure de manière définitive à un effet ou non protecteur. Cependant, il se dégage de toutes ces études quelques hypothèses fortes comme le rôle des fibres, essentiellement les céréales qui protégeraient du cancer colorectal tout comme le calcium et la vitamine D contenues dans les produits laitiers. Le sélénium et les vitamines antioxydantes sous certaines conditions présenteraient également des propriétés protectrices. Enfin, certains végétaux contenant des folates ou encore l'ail dans sa globalité agiraient dans le même sens.

Parallèlement à ces facteurs protecteurs, d'autres aliments sont réputés présenter des effets délétères favorisant la cancérogenèse colorectale.

3^e PARTIE : LES FACTEURS DE RISQUE

A l'inverse des facteurs de protection, certains aliments semblent présenter des effets qui réduiraient le risque de cancer colorectal.

I. CALORIES/ENERGIE/SURPOIDS/SEDENTARITE

1. Introduction

Nos modes de vie occidentaux associent aujourd'hui une sédentarité à une alimentation trop calorique conduisant parfois à un surpoids voire une obésité. S'il est admis que ces comportements sont associés à une morbidité et à une mortalité plus importante notamment par maladies cardiovasculaires, le lien avec le cancer colorectal a été envisagé et étudié.

Pourtant, les pays industrialisés comme les États-Unis, les pays d'Europe de l'Ouest ou encore l'Australie, où le pourcentage d'obèses dans la population est élevé, sont aussi ceux où l'incidence du cancer colorectal est la plus élevée. Cette obésité est en lien avec une diminution de l'activité physique et des rations caloriques trop importantes.

2. Activité physique

a. Effets

Deux types d'activité physique sont en général pris en compte dans les études cherchant à relier le cancer colorectal à la sédentarité : l'activité physique réalisée par le biais de l'exercice de son métier et celle exécutée pendant les loisirs. Selon les études, les travailleurs sont divisés en trois ou cinq catégories, mais dans tous les cas, la sédentarité est associée à une augmentation du risque de cancer colique^{278, 279}. 23 études cas-témoins et 17 études de cohorte ont été répertoriées²⁷⁹. La sédentarité favorise le développement du cancer colorectal dans les études cas-témoins lors de la prise en compte du travail et des loisirs mais une certaine hétérogénéité existe lors de la prise en compte seulement de l'activité professionnelle. Les

278. Ponz de Leon M., Roncucci L. The cause of colorectal cancer. *Digest Liver Dis.* 2002, 32 : p. 426-439.

279. Colditz G.A., Cannuscio C.C. et Frazier A.L. Physical activity and reduced risk of colon cancer : implications for prevention. *Cancer causes and Control.* 1997, 8 : p. 649-667.

études de cohorte concluent également à une diminution du risque mais la relation est moins marquée.

Au sein de ces études, un risque majoré au niveau du colon gauche a été noté^{280, 281, 282}. Par contre, au niveau rectal, la sédentarité n'a été reliée au cancer que dans une moindre mesure.

b. Mécanismes

Différents mécanismes sont proposés pour expliquer cette relation.

L'activité physique induit une diminution du temps de transit. Plus l'activité augmente, plus le temps de transit diminue par une augmentation de la motilité intestinale via la production de prostaglandines $\text{PGF2}\alpha$ ²⁸³.

La sensibilité à l'insuline augmente avec l'exercice physique. Or, en laboratoire, l'insuline est un facteur de croissance très fort des cellules coliques.

L'activité physique diminue les prostaglandines PGE_2 qui, en culture cellulaire, stimulent la prolifération des cellules coliques.

c. Biais

Il est possible que les personnes pratiquant une activité physique importante pendant leurs loisirs aient une hygiène de vie meilleure notamment au niveau de leur alimentation.

3. Calories/Obésité

a. Effets

Les études démontrent que les individus consommant plus d'énergie qu'ils n'en dépensent ont un risque plus élevé de cancer colique²⁸⁴. Une étude cas-témoins à ce sujet a montré que les

280. cf. note 279.

281. Giovannucci E., Ascherio A., Rimm E.B. et al. Physical activity, obesity, and risk of colon cancer and adenoma in men. *Ann. Intern. Med.* 1995, 122 : 327-334.

282. Martinez M.E., Giovannucci E., Spiegelman D. et al. Physical activity, body size, and colorectal cancer in women. *Am. J. Epidemiol.* 1996, 143 : S73.

283. Cordain L., Latin R., Behnke J. The effects of aerobic running program on bowel transit time. *J Sports Med.* 1986, 26 : 101-104.

284. Albanes D., Taylor P.R. International differences in body height and weight and their relationship to cancer incidence. *Nutr.* 1990, 14 : 69-77.

témoins avaient une consommation énergétique plus faible que les cas de cancer colique²⁸⁵. L'effet de ces calories étant d'ailleurs plus faible chez les femmes que chez les hommes. Une étude est parvenue à déterminer que le risque de cancer colique augmentait de 1,3% pour chaque 100 Kcal/jour²⁸⁶. Le cancer du rectum semble là-aussi beaucoup moins influencé par les calories.

Cet excès de calories conduit à un surpoids voire à une obésité dont le lien avec le cancer colorectal a été étudié.

Une étude grecque de 97 patients dont le cancer colorectal a été diagnostiqué au cours des cinq dernières années²⁸⁷ a montré que 75,3% des patients étaient en surpoids ou présentaient une obésité soit un pourcentage nettement supérieur à celui de la population générale grecque. L'étude EPIC s'est intéressée à la corrélation cancer colorectal et obésité²⁸⁸. 368 277 personnes ont été recrutées et suivies pendant 6,1 ans en moyenne. Le surpoids et un indice de masse corporelle élevé ont été reliés au cancer colique chez les hommes mais pas chez les femmes. Devant cette différence, la répartition des graisses a été étudiée. Une circonférence de taille importante et un rapport circonférence de la taille/circonférence du tour de hanches élevé est associé dans les deux sexes au risque de développer un cancer colique. Plus que l'obésité en elle-même, c'est la graisse abdominale qui pourrait être un facteur de risque.

A l'inverse, le surpoids n'a pas été relié au cancer rectal.

b. Mécanismes

Pour expliquer l'effet reliant l'obésité au cancer colorectal, différentes hypothèses sont envisagées. L'obésité est associée à une inflammation chronique. En effet, les adipocytes produisent entre autres une cytokine pro-inflammatoire, le TNF- α . L'inflammation chronique a été reliée au cancer colorectal par l'étude des pathologies inflammatoires du colon comme la maladie de Crohn. Chez les patients atteints par cette maladie, une augmentation progressive du risque de développer un cancer colorectal a été observée jusqu'à 19% après 30 ans²⁸⁹. À

285. Peters R.K., Pike M.C., Garabrant D. et Mack T.M. Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. *Cancer Causes and Control*. 1992, 3 : 457-473.

286. Peters R.K., Pike M.C., Garabrant D. et al. The effects of diet on colon cancer. *Cancer Causes Control*. 1992, 3 : 457.

287. Lagra F., Karasterglou K., Delithanasls I., et al. Obesity and coloectal cancer. *Tech Colproctol*. 2004, 8 : S161-S163.

288 Pischon T., Lahmann P.H., Boeing H. et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2006, 98(13) : 920-931.

289. Eaden J.A., Abrams K.R., Mayberry J.F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis : a meta-analysis. *Gut*. 2001, 48 : 526-535.

l'inverse, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens a été associée à une diminution du risque de cancer colorectal²⁹⁰.

La surconsommation de substrats énergétiques tels que les glucides, les triglycérides va augmenter l'énergie disponible pour les cellules coliques qui vont transformer ces substrats, qui à leur tour vont activer la protéine kinase C qui pourrait présenter des effets carcinogènes²⁹¹. De même, les triglycérides affecteraient l'activité des P-PAR à propriétés antiproliférative, pro-apoptotique et anti-inflammatoire.

L'obésité, tout comme la sédentarité, seraient des causes de résistance à l'insuline. La résistance à l'insuline provoque une résistance à l'action de l'insuline dans l'organisme et une production de plus en plus importante d'insuline par les cellules pancréatiques pour maintenir la glycémie.

La résistance à l'insuline conduit à une hyperinsulinémie qui expose les cellules notamment coliques à l'insuline. Or, l'insuline est connue pour favoriser la croissance cellulaire et les récepteurs à l'insuline sont up-régulés dans les cellules tumorales coliques. Elle stimule la prolifération et réduit l'apoptose²⁹² des cellules cancéreuses.

Dans cet état de résistance à l'insuline, l'hyperinsulinémie induit une augmentation de la concentration des protéines portant les facteurs de croissance insulino-mimétiques, ce qui provoque une élévation des facteurs de croissance insulinomimétiques, les IGF (insuline-like growth factors)²⁹³. Les IGF-1 favoriseraient l'expansion clonale des cellules coliques.

En plus de la capacité de promouvoir la croissance de cellules cancéreuses, les IGF pourraient diminuer la synthèse des protéines porteuses des hormones sexuelles augmentant ainsi la concentration sanguine des hormones sexuelles circulantes qui pourraient activer la prolifération cellulaire²⁹⁴.

290. Arber N., Eagle C.J., Spicak J. et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 2006, 355(9) : 885-895.

291. Prentki M. New insights into pancreatic beta-cell metabolic signalling in insulin secretion. *Eur J Endocrinol.* 1996, 134 : 272-286.

292. Wu X., Fan Z., Masui H. et al. Apoptosis induced by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in a human colorectal carcinoma cell line and its delay by insulin. *J Clin Invest.* 1995, 95 : 1897-1905.

293. Rechler M.M. Growth inhibition by insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3-what's IGF got to do with it? *Endocrinology.* 1997, 47 : 17-22.

294. Gunter M.J., Leitzmann M.F. Obesity and colorectal cancer : epidemiology, mechanisms and candidate genes. *Journal of Nutritional Biochemistry.* 2006, 17 : 145-156.

5. Conclusion

La sédentarité augmente le risque de cancer au niveau du colon gauche. Par contre, elle n'a que très peu d'influence sur le cancer rectal. Il est nécessaire de pratiquer une activité physique à raison de 30 minutes par jour afin de se protéger du cancer colique.

Un régime trop calorique est en faveur du développement du cancer colon. Il faut conseiller une alimentation pas trop caloriques en se référant aux apports énergétiques journaliers conseillers qui sont de 1800 Kcal pour les femmes et 2200 pour les hommes.

A RETENIR

Sédentarité et régime hypercalorique en faveur du développement du cancer du colon
Obésité et surtout graisse abdominale, facteur de risque du cancer colique

II. LA VIANDE

1. Introduction

Le rôle de la viande dans la survenue du cancer colorectal a été particulièrement étudié. En effet, la composition nutritionnelle de la viande: protéines, myoglobines, fer, graisses... et la préparation de cette viande : bouillie, rôtie, grillée à la poêle, au barbecue ou en salaison induisent de grandes variabilités d'effets.

2. Effets

a. Tous types de viande

Si l'on étudie la viande sans tenir compte de l'espèce animale, les résultats des études publiées sont en faveur d'une augmentation du risque de développer un cancer colorectal lors de consommations importantes de viande. Une méta-analyse portant sur 17 études de cohorte²⁹⁵ a déterminé des risques relatifs pour chaque part de viande supplémentaire de 100 grammes estimés entre 0,55 et 1,73. 12 des 17 études ont conclu à une association positive.

295. Sandhu M.J., White I.R. et McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2001, 10 : 439-446.

Concernant les adénomes, une étude cas-témoins conduite aux Pays-Bas entre décembre 95 et février 1998 a conclu à une absence de lien entre la viande totale et les adénomes²⁹⁶.

Les résultats sont peu concordants, ce qui peut s'expliquer par l'absence de prise en compte des différents types de viande.

b. Selon l'espèce animale

Les études portent surtout sur la distinction viande rouge/viande blanche. Ainsi, la viande rouge est considérée comme plus riche en graisses, en hémoglobine et en fer (la viande rouge contient dix fois plus d'hème que la viande blanche)²⁹⁷.

Sont généralement considérées comme des viandes rouges, l'agneau, le bœuf, le mouton et le porc en opposition aux viandes blanches constituées par les volailles.

Concernant les adénomes, une étude a montré une augmentation du risque d'adénomes dans le colon descendant et sigmoïde (OR=1,26; intervalle de confiance 95% : 1,05-1,50)²⁹⁸. Une autre étude conduite aux Pays-Bas n'a pas montré d'association réellement significative²⁹⁶.

Enfin, une étude cas-témoins conduite entre avril 1994 et sept 1996 sur 146 cas et 228 contrôles a montré une augmentation du risque de 11% pour chaque portion de 10 grammes de viande rouge consommée²⁹⁹.

Sur le lien avec le cancer colorectal, les études sont très nombreuses. Plusieurs études montrent une association positive : une forte consommation de viande rouge sur une période prolongée augmente le risque de développer un cancer du colon distal de façon non significative et du rectum de façon significative, mais pas un cancer du colon proximal. Cette étude a été réalisée à partir du "CPS II Nutrition Cohort" entre 1992 et 2001 ayant permis de diagnostiquer 1667 cas de cancer colorectal dont 1197 cancers coliques et 470 cancers du rectum et du rectosigmoïde³⁰⁰.

296. Voskuil D.W., Kampman E., Grubben M.J.A.L. et al. Meat consumption and meat preparation in relation to colorectal adenomas among sporadic and HNPCC family patients in The Netherlands. *European Journal of Cancer*. 2002, 38 : 2300-2308.

297. Sesink A.L.A., Termont D.S.M.L., Kleibeuker J.H. et Van der Meer R. Red meat and colon cancer: the cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme. *Cancer Research*. 1999, 59 : 5704-5709.

298. Sinha R., Peters U., Cross A.J. et al. Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma. *Cancer Research*. 2005, 65(17) : 8034-8041.

299. Sinha R., Chow W.H., Kulldorff M. et al. Well-done, grilled red meat increases the risk of colorectal adenomas. *Cancer Research*. 1999, 59 : 4320-4324.

300. Chao A., Thun M.J., Connell C.J. et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005, 293 : 172-182.

Une méta-analyse à partir de huit études publiées a conclu elle-aussi à une association positive entre la consommation de viande rouge et le cancer colorectal avec un odds ratio global de 1,17 (95% IC 1,05-1,31). Les huit études étaient positives avec un OR allant de 1,03 à 1,73³⁰¹.

Une autre étude³⁰² va dans le même sens que l'étude "CPS II Nutrition Cohort". Menée à Melbourne en Australie, elle a obtenu un risque de développer un cancer rectal multiplié par 2,3 contre 1,1 pour le cancer colique lors de consommations élevées de viande rouge.

Enfin, dans une étude multicentrique menée aux États-Unis, aucune association n'existait entre le cancer colique et la viande rouge³⁰³.

La consommation de viande blanche a été nettement moins étudiée. L'étude menée aux Pays-Bas concernant les adénomes a conclu à une association inverse non significative³⁰⁴.

L'étude réalisée à partir du "CPS II Nutrition Cohort" a quant à elle montré que la consommation de volailles sur un long terme diminue le risque de cancer colique proximal et de façon marginale le risque de cancer colique distal³⁰¹. Ces résultats concordent avec d'autres études concernant le cancer colorectal où une légère diminution du risque a été observée lors de la consommation de poulet³⁰⁵.

Cependant, si la nature de la viande est importante, le mode de préparation intervient certainement dans l'effet.

c. Selon la méthode de cuisson

Les viandes transformées comme par exemple les charcuteries et les viandes en salaison sont associées à une augmentation du risque. Une méta-analyse de 10 études a obtenu un OR combiné de 1,49 (1,22-1,81) avec 9 études positives et seulement une négative pour des risques relatifs allant de 0,88 à 2,27³⁰⁶. Ceci concorde avec différentes études^{307, 308, 309} dont une conclut à une augmentation du risque au niveau proximal, distal et rectal.

301. cf. note 295.

302. English D.R., MacInnis R.J., Hodge A.M. et al. Red meat, chicken, and fish consumption and risk of colorectal cancer. *Cancer epidemiology, Biomarkers & prevention*. 2004, 13(9) : 1509-1514.

303. Kampman E., Slattery M.L., Bigler J. et al. Meat consumption, genetic susceptibility, and colon cancer risk : a United States multicenter case-control study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1999, 8 : 15-24.

304 cf. note 299.

305. cf. note 302.

306. cf. note 296.

307. cf. note 300.

Cependant, d'autres études sont moins concluantes : une conclut à une association faiblement positive mais uniquement chez l'homme³¹⁰. Une autre est non significative³¹¹.

Selon la méthode de cuisson, le risque de cancer colorectal peut être augmenté. Ainsi, toute cuisson à haute température pourrait selon les hypothèses être associée à une augmentation du risque de cancer colorectal. Cependant, là aussi, un certain nombre d'études sont en faveur du contraire. Ainsi, deux études^{305, 312} ne montrent pas de différence que la viande soit frite, cuite au four ou au barbecue.

Enfin, le dernier facteur qui pourrait intervenir serait le degré de cuisson de la viande. Les aliments très cuits voire carbonisés sont associés à une augmentation du risque assez marquée^{313, 314}. Un excès de risque de 29% pour chaque portion de 10 grammes par jour de viande rouge très cuite a été mis en évidence³¹².

3. Mécanismes

a. Rôle des protéines

Les protéines animales possèdent un effet sur la teneur en acides biliaires du colon. Si les protéines augmentent l'excrétion d'acides biliaires, il a été observé que cette augmentation restait faible et insuffisante pour expliquer le rôle de la viande dans la cancérogenèse colorectale³¹⁵. En effet, la teneur totale en acides biliaires excrétée dans les selles ne varie que très peu.

308. cf. note 302.

309. Sinha R., Rothman N. Role of well-done, grilled red meat, heterocyclic amines (HCAs) in the etiology of human cancer. *Cancer Letters*. 1999, 143 : 189-194.

310. cf. note 303.

311. cf. note 298.

312. cf. note 301.

313. cf. note 299.

314. Navarro A., Muñoz S.E., Lantieri M.J. et al. Meat cooking habits and risk of colorectal cancer in Cordoba, Argentina. *Nutrition*. 2004, 20 : 873-877.

315. Cummins J.H., Hill M.J., Bone E.S., Brach W.J., Jenkins D.J.A. The effect of meat protein and dietary fiber on colonic function and metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1979, 32 : 2094-2101.

Les acides biliaires sont considérés comme des agents irritants de la muqueuse colique et pourraient agir comme des promoteurs de tumeurs³¹⁶. De plus, ils favoriseraient l'action des substances carcinogènes dans la lumière intestinale³¹⁷.

b. Rôle des graisses

Les graisses elles-aussi peuvent augmenter l'excrétion des acides biliaires de façon plus significative que les protéines^{315, 318}. Les graisses d'origine animale ou végétale augmentent l'excrétion d'acides biliaires mais épidémiologiquement, seules les graisses contenues dans la viande et en particulier la viande rouge augmentent cette sécrétion.

De plus, les graisses peuvent produire du diacylglycérol provenant des triglycérides qui est potentiellement capable de favoriser les mitoses et d'agir comme promoteur de la protéine kinase C impliquée dans les tumeurs.

Enfin, plus spécifiquement, le bœuf contient de l'acide palmitique (16: 0) qui est mutagène.

c. Rôle du fer/hémoglobine/myoglobine

Dans les modèles animaux comme les souris et les rats, les différentes expérimentations ont conclu qu'une supplémentation en fer est en faveur du développement de tumeurs colorectales^{319, 320, 321}.

Chez l'homme, une étude à partir du "National Health and Nutrition Examination Survey I" et le "National Health Evaluation follow Up Study" a tenté d'évaluer le rôle du fer dans la cancérogenèse colorectale. Les personnes consommant le plus de fer avaient un risque de développer un cancer colique plus élevé, essentiellement un cancer proximal mais pas

316. Giovannucci E., Goldin B. The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997, 66(suppl) : 1564S-1571S.

317. cf. note 315.

318. cf. note 278.

319. Seril D.N., Liao B.J., Ho K.-L. et al. Dietary iron supplementation enhances DSS-induced colitis and associated colorectal carcinoma development in mice. *Digestive Diseases and Sciences.* 2002, 47(6) : 1266-1278.

320. Chin J., Carpenter C.E. Effects of dietary fat type and iron level on in vivo lipid peroxidation in rat colon. *Nutrition Research.* 1997, 17(8) : 1381-1389.

321. Stimson J., Fischer J.G. Iron intake affects lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity of distal colonic mucosa. *Nutrition Research.* 1997, 17 : 1683-1691.

distal³²². Concernant le rectum, le risque était également plus élevé mais de façon non significative.

Il a été mis en évidence que seul le fer héminique contenu dans la viande et principalement la viande rouge est capable d'avoir un effet favorisant le cancer colorectal contrairement au fer non héminique d'origine végétale. En effet, la supplémentation par du fer héminique conduit à une augmentation des dérivés nitrés fécaux potentiellement carcinogènes qui n'est pas observée lors de la supplémentation par du fer inorganique³²³.

Certaines études montrent une croissance des tumeurs lors de la supplémentation par du fer. Une étude a introduit une supplémentation par des phytates qui sont des chélateurs du fer. Cet ajout a supprimé l'effet favorisant le cancer colorectal du fer³²⁴.

Le fer est un métal de transition qui possède des électrons célibataires qui peuvent participer à des réactions de peroxydation des lipides³²⁵ conduisant à des dommages de l'ADN et à la formation de radicaux libres promoteurs de tumeurs.

De plus, une privation en fer augmente l'expression de la p53 dans certaines lignées cellulaires suggérant un rôle du fer dans le maintien de la stabilité génomique³²⁶.

d. Rôle de la cuisson

Lors de la cuisson des viandes, certaines protéines sont pyrolysées pour former des hydrocarbures aromatiques polycycliques et des amines hétérocycliques³²⁷ principalement formées lors de la cuisson à haute température sur une longue période. Ces amines subissent

322. Wurzelmann J.I., Silver A., Schreinemachers D.M. et al. Iron intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1996, 5 : 503-507.

323. Cross A.J., Pollock J.R.A., Bingham S.A. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer research*. 2003, 63 : 2358-2360.

324. Nelson R.L., You S.L., Tanure J.C. et al. The effect of iron on experimental colorectal carcinogenesis. *Anticancer Research*. 1989, 9 : 1477-1482.

325. Minotti G., Austo S.D. The role of iron in the initiation of lipid peroxidation. *Chem. Phys. Lipids*. 1987, 44 : p.191-208.

326. Fukuchi K., Tomoyasu S., Watanabe H. et al. Iron deprivation results in increase in p53 expression. *Biol Chem*. 1995, 376 : 627-630.

327. Lewin M.H., Bailey N., Bandaletova T. et al. Red meat enhances the colonic formation of the DNA adduct O6-carboxymethyl guanine: implications for colorectal cancer risk. *Cancer Research*. 2006, 66(3) : 1859-1865.

une activation métabolique par le cytochrome CYP1A2 et par la N-acétyltransférase avant de pouvoir se lier à l'ADN³²⁸. Ces substances ont des propriétés carcinogènes et mutagènes.

e. Rôle du sel

Le sel altérerait la muqueuse intestinale, ce qui induirait la synthèse d'ADN et une prolifération cellulaire. Ceci expliquerait en partie l'effet des charcuteries.

f. Rôle des dérivés nitrés

Les nitrites utilisés comme conservateurs dans les charcuteries, sont à l'origine de nitrosamines. Ces nitrosamines ont été impliqués dans la cancérogenèse car ils posséderaient des propriétés cancérogènes. Enfin, la fumaison est également à l'origine de composés nitrés.

4. Biais

Il est difficile d'évaluer la consommation de viande.

Il est difficile d'évaluer le degré de cuisson de la viande.

La teneur en graisses varie d'une espèce animale à l'autre, d'un morceau à l'autre.

Il existe une variation phénotypique sur la N-acétyltransférase. Chez les acétyleurs rapides, le risque d'adénomes et surtout de cancer colorectal est augmenté lors de la consommation de grandes quantités de viande mais cette différence est non significative.

La viande blanche contient plus d'amines hétérocycliques que la viande rouge, ce qui contredit ces résultats.

5. Conclusion

La viande rouge semble associée à une augmentation du risque de cancer colorectal. De même, il semble préférable d'éviter les viandes transformées ou trop cuites.

Il faut conseiller une consommation raisonnable de viande de l'ordre de 1g/kg/jr.

328. Le Marchand L., Hankin J.H., Wilkens L.R. et al. Combined effects of well-done red meat, smoking, and rapid N-acetyltransferase 2 and CYP1A2 phenotypes in increasing colorectal cancer risk. *Cancer epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2001, 10 : 1259-1266.

A RETENIR

Rôle vraisemblable des viandes rouges et des charcuteries

Influence de la cuisson

Prudence sur la consommation de viande grillée ou fumée

III. LES GLUCIDES

1. Introduction

Plusieurs études suggèrent que le risque de cancer colorectal est accru chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Cette idée repose entre autres sur la distribution mondiale du diabète de type 2 et du cancer colorectal qui se superposent. Cette hypothèse est concordante avec les résultats d'une étude cas-témoins multicentrique menée en Italie entre 1992 et 1996 sur 1225 cas de cancers coliques et 728 cas de cancers rectaux qui reporte une association entre le diabète et le cancer du colon ou du rectum.

De même, une étude a tenté de relier la concentration en hémoglobine glyquée HbA1c avec le risque de cancer colorectal. Une augmentation du risque relatif a été observée à chaque élévation de 1% de la concentration en HbA1c³²⁹.

Les hypothèses pour expliquer ce lien entre le diabète et le cancer colorectal sont multiples. Une augmentation chronique de la glycémie ou de l'insulinémie ou des variations importantes de la glycémie pourraient être à l'origine de l'élévation du risque de cancer colorectal. Ce qui débouche sur un lien possible avec les glucides absorbés.

2. Effets

Les études concernent essentiellement la sensibilité à l'insuline.

132 cas de cancers coliques dont 67 cancers proximaux et 55 distaux ainsi que 41 cas de cancers rectaux ont été identifiés entre 1998 et 2000 dans le Maryland. Les participants avec les concentrations en insuline situées dans le ¼ supérieur, comparés au ¼ des patients avec les

329. Khaw K.-T., Wareham N., Bingham S. et al. Preliminary communication : glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women : a prospective analysis from the European prospective investigation into cancer-Norfolk study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2004, 13(6) : 915-919.

concentrations en insuline les plus basses, n'avaient pas d'augmentation du risque de cancer colorectal. 347 personnes ont également participé en tant que contrôle à cette étude. Le ¼ des patients avec l'hémoglobine glyquée la plus élevée avaient un risque légèrement augmenté de cancer colorectal notamment au niveau colique mais pas au niveau rectal³³⁰.

Une autre étude a étudié l'hyperglycémie provoquée chez des patients atteints de cancer colorectal. Il a été démontré qu'une hyperglycémie provoquée élevée était associée à une mortalité plus importante par cancer colorectal³³¹.

Une étude s'est intéressée à la consommation en glucides. A l'aide d'un questionnaire sur la quantité consommée et la fréquence de prise, la consommation glucidique a été évaluée fonction de l'index glycémique des aliments. 2 études de cohorte ont été utilisées : la Health Professionals Follow-up Study (HPFS) et la Nurses' Health Study I (NHS I). Aucune association entre les sucres et le cancer colorectal n'a été mise en évidence hormis chez les hommes appartenant à l'étude HPFS chez lesquels une association légère, lors d'une consommation importante, a été mise en évidence³³².

A l'inverse, 2 études ont tenté de relier la consommation de sucres raffinés au risque de cancer colorectal. L'une a été réalisée en Italie³³³ et l'autre aux États-Unis³³⁴. Les deux ont mis en évidence un lien entre le cancer colorectal et les glucides.

3. Mécanismes

Un excès de glucose peut promouvoir la formation d'espèces réactives oxygénées qui favorisent le développement du cancer. Du fait de leur structure, ces éléments peuvent causer des dommages à l'ADN par le stress oxydatif. Si ces dommages interviennent sur des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, les tumeurs peuvent proliférer³³⁵.

330. Saydah S.H., Platz E.A., Rifai N. et al. Association of insulin and glucose control with subsequent colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2003, 12 : 412-418.

331. Colangelo L.A., Gapstur S.M., Gann P.H. et al. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2002, 11 : 385-391.

332. Michaud D.S., Fuchs C.S., Liu S., et al. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2005, 14(1) : 138-143.

333. Franceschi S., Favero A., Parpinel M. et al. Italian study on colorectal cancer with emphasis on influence of cereals. *Eur J Cancer Prev*. 1998, 2(suppl) : S19-S23.

334. Bostick R.M., Potter J.D., Kushi L.H. et al. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control*. 1994, 1 : 38-52.

335. Valko M., Izakovic M., Mazur M; et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem*. 2004, 266 : 37-56.

L'augmentation de la quantité de glucides ingérés entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline.

- L'insuline est considérée comme un facteur de croissance des cellules normales mais aussi des cellules tumorales³³⁶.

- In vitro, l'insuline est un agent favorisant les mitoses des cellules carcinogènes coliques³³⁷.

- L'insuline induirait une down-regulation des protéines liant les facteurs de croissance insuline-like, les IGFP-I. La diminution des IGFP-1 entraînerait une augmentation de la fraction libre des facteurs de croissance insuline-like IGF 1 conduisant à une augmentation de la prolifération cellulaire, une inhibition de l'apoptose et à une promotion de la croissance tumorale³³⁸.

Enfin, les glucides étant une source d'énergie pour les cellules, ils peuvent favoriser la croissance des cellules cancéreuses³³⁹.

4. Conclusion

Au vu des quelques études portant sur le lien cancer colorectal/glucides, il semble que les glucides soient un facteur de risque du cancer colorectal. Cette hypothèse est renforcée par le lien existant entre le diabète de type 2 et le cancer colorectal.

Il convient donc de limiter l'apport alimentaire en glucides simples.

A RETENIR

Rôle possible des glucides dans la cancérogenèse
colorectale principalement au niveau colique.

336. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer : a review of the evidence. *J. Nutr.* 2001, 131(Suppl 11) : 3109S-3120S.

337. Bruce W.R. et Corpet D.E. The colonic protein fermentation and insulin resistance hypotheses for colon cancer etiology : experimental tests using precursor lesions. *Eur. J. Cancer Prev.* 1996, 5(Suppl 2) : 41-47.

338. Suikkari A.M., Koivisto V.A., Rutanen E.N. et al. Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, 66 : 266-272.

339. Moller D.E. et Flier J.S. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N. Engl. J. Med.* 1991, 325 : 938-948.

IV. LES LIPIDES

1. Introduction

Des études comparatives internationales ont suggéré que les pays où la consommation lipidique est de 50% inférieure à celle des Etats-Unis ont environ 1/3 de risque en moins de développer un cancer colorectal³⁴⁰.

Dès 1969, une étude³⁴¹ a émis l'hypothèse que la mortalité des patients atteints de cancer colorectal est plus forte chez ceux ayant une alimentation très calorique notamment d'origine lipidique.

Ces hypothèses sont supportées par les statistiques de consommation de lipides (**Tableau IX**) dont les variations entre les différentes régions du monde sont quasi superposables à celles du cancer colorectal. En effet, les régions du monde consommant le plus de lipides sont aussi celles où l'incidence du cancer colorectal est la plus élevée.

	Huiles végétales	Graisses animales
<i>Afrique</i>	8,2	0,8
<i>Amérique du nord</i>	20,3	5,6
<i>Amérique du sud</i>	12,1	2,8
<i>Asie</i>	9	1,9
<i>Europe</i>	16	11,2
<i>Océanie</i>	15,3	6
<i>Monde</i>	10,8	3,3

Tableau IX : Consommation de matières grasses en kg/habitant/an dans le monde en 2000³⁴²

340. Prentice R.L., Sheppard L. Dietary fat and cancer : consistency of the epidemiologic data, and disease prevention that may follow from a practical reduction in fat consumption. *Cancer Causes Control*. 1990, 1 : 81-97.

341. Wynder E.L., Kajitani T., Ishikawa S. et al. Environmental factors of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 1969, 23 : 1210-1220.

342. <http://museum.agropolis.fr> [consulté le 4 janvier 2007]

Cependant, si quelques études cas-témoins ont reporté une association positive entre le risque de cancers ou d'adénomes colorectaux et la consommation de graisses, aucune étude de cohorte n'a conclu en ce sens.

Ces résultats inconsistants pourraient s'expliquer par des variations dans les types de lipides consommés. Ainsi, dans les pays méditerranéens où l'huile d'olive est la source lipidique principale, la prévalence du cancer colorectal est faible par rapport aux pays dont la consommation lipidique est similaire. L'huile d'olive est une source importante d'acide oléique qui est un acide gras monoinsaturé.

Ces résultats montrent la nécessité d'étudier les acides gras de façon séparée.

2. Les acides gras saturés

a. Introduction

Les acides gras saturés sont divisés, selon le nombre de carbones qu'ils contiennent, en trois catégories (**Tableau X**).

Acides gras saturés à chaîne courte	Acide acétique (C2 : 0) Acide propionique (C3 : 0) Acide butyrique (C4 : 0)
Acides gras saturés à chaîne moyenne	Acide laurique (C12 : 0) Acide myristique (C14 : 0)
Acides gras saturés à chaîne longue	Acide palmitique (C16 : 0) Acide stéarique (C18 : 0).

Tableau X : Les différents acides gras saturés

b. Effets

Une étude britannique s'est intéressée à la consommation en acides gras de 49 patients atteints de cancer colorectal et de 49 patients contrôles. Malgré le faible nombre de patients étudiés, une augmentation significative de la quantité d'acide butyrique consommée a été reportée

dans le groupe témoin³⁴³. Une autre étude américaine réalisée cette fois-ci sur un nombre nettement plus important de patients (1 099 cas et 894 témoins) a noté une augmentation de l'acide butyrique consommé par les témoins. Cependant, cette augmentation s'est avérée non significative³⁴⁴.

Le mécanisme proposé pour expliquer l'effet potentiel des acides gras à chaîne courte est une régulation de l'acétylation des histones et une induction de l'apoptose³⁴⁵.

Une étude a regroupé 13 études cas-témoins soit 5 287 cas de cancer colorectal et 10 470 témoins. Aucune association avec les lipides totaux et plus spécifiquement avec les acides gras saturés n'a été trouvée³⁴⁶.

Une autre étude suédoise va dans le même sens. 61 463 femmes ont été recrutées entre 1987 et 1990 et suivies jusqu'en 1998. Les cas de cancers identifiés n'ont pas été supérieurs chez les femmes consommant beaucoup d'acides gras saturés par rapport à la population standard³⁴⁷.

3. Les acides gras monoinsaturés

L'acide myristoléique (C14 : 1), palmitoléique (C16 : 1) et oléique (C18 : 1) sont les principaux acides gras de cette classe. Les mêmes études que précédemment ont conclu à l'absence de lien entre acides gras monoinsaturés et cancer colorectal.

4. Les acides gras *trans*

Ces acides gras sont obtenus par hydrogénation partielle de certaines huiles végétales. Ce sont les doubles liaisons qui sont réduites et certaines doubles liaisons *cis* sont transformées en *trans*.

343. Neoptelmos J.P., Clayton H., Heagerty A.M. et al. Dietary fat in relation to fatty acid composition of red cells and adipose tissue in colorectal cancer. *Br. J. Cancer*. 1988, 58 : 575-579.

344. Slattery M.L., Potter J.D., Duncan D.M. et al. Dietary fats and colon cancer : assessment of risk associated with specific fatty acids. *Int. J. Cancer*. 1997, 73 : 670-677.

345. Lipkin M., Reddy B., Newmark H. et al. Dietary factors in human colorectal cancer. *Annu. Rev. Nutr.* 1999, 19 : 545-586.

346. Howe G.R., Aronson K.J., Benito E. et al. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer : evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control*. 1997, 8(2) : 215-228.

347. Terry P., Bergkvist L., Holmberg L. et al. No association between fat and fatty acids intake and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001, 10 : 913-914.

Une grande étude cas-témoins a montré une élévation du risque de cancer colorectal chez des femmes consommant de grandes quantités d'acides gras *trans*³⁴⁸ avec un odds ratio de 1,5 (intervalle de confiance 95% : 1,0-2,4). Mais cette relation était inexistante chez les hommes.

5. Les acides gras polyinsaturés

Ce sont essentiellement l'acide linoléique, l'acide α -linoléique et les acides gras polyinsaturés en n-6 et n-3 à chaîne longue comme l'acide éicosapentaénoïque (EPA) (20 : 5n-3) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) (22 : 6n-3) qui constituent des acides gras essentiels. L'acide linoléique et l'acide α -linoléique sont les précurseurs de l'EPA et du DHA.

a. Les acides linoléique et α -linoléique

Une étude espagnole a mesuré au sein des phospholipides plasmatiques les acides gras dont l'acide linoléique et l'acide α -linoléique chez des patients atteints de cancer colorectal, d'adénomes et chez des individus témoins. Sur le petit nombre de patients inclus dans l'étude, une augmentation de l'acide linoléique et une diminution de l'acide α -linoléique et de l'acide arachidonique ont été constatées³⁴⁹. Ces résultats concordent avec d'autres études sur le même principe³⁵⁰ où les patients atteints de cancer colorectal avaient significativement moins d'acides gras saturés, monoinsaturés et polyinsaturés dont l'acide linoléique. Cependant, les valeurs plasmatiques ne sont le reflet que des acides gras consommés dans la période allant de deux jours à 18 semaines précédant la mesure.

D'ailleurs, une autre étude belge a étudié la consommation en acides gras de 453 cas de cancers coliques, 365 cas de cancers rectaux et 2851 contrôles. Les patients cancéreux consommaient moins d'acide linoléique que les contrôles³⁵¹.

348. Slattery M., Benson J., Ma K.N. et al. Trans fatty acids and colon cancer. *Nutr Cancer*. 2001, 39 : 170-175.

349. Fernandez-Banares F., Esteve M., Navarro E. et al. Changes of the mucosal n-3 and n-6 fatty acid status occur early in the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Gut*. 1996, 38 : 254-259.

350. Baro L., Hermoso J.C., Nunez M.C. et al. Abnormalities in plasma and red blood cell fatty acid profiles of patients with colorectal cancer. *Br. J. Cancer*. 1998, 77 : 1978-1983.

351. Tuyns A.J., Haelterman M., Kaaks R. Colorectal cancer and the intake of nutrients : oligosaccharides are a risk factor. *Nutr. Cancer*. 1987, 10 : 181-196.

Une méta-analyse sur le lien acides gras ω -3 /cancer a répertorié 18 études consacrées au cancer colorectal³⁵². Seulement une a montré une diminution du risque de développer un cancer colorectal, les 17 autres n'ont montré aucune association.

b. EPA et DHA

Les principales sources d'EPA et de DHA sont les poissons. Les études épidémiologiques sur des populations japonaises et esquimaudes consommant beaucoup de poissons supportent l'idée d'un effet protecteur de ces acides gras.

Une méta-analyse regroupant 9 études sur ces acides gras et la consommation de poisson n'a mis en évidence aucun effet protecteur du poisson.

Une étude en double aveugle menée en Italie s'est intéressée à 20 patients à fort risque de cancer colorectal, c'est à dire présentant des adénomes sporadiques. Ils ont reçu 4,1 grammes d'EPA par jour, ce qui a entraîné une diminution de la prolifération rectale³⁵³. Cependant, cette étude n'a été réalisée que sur un très faible nombre de patients à fort risque de cancer.

Une autre étude japonaise n'a pas mis en évidence de lien entre la consommation d'EPA et le cancer colique ou rectal³⁵⁴.

c. Mécanismes

- Rôle de l'acide arachidonique

Une partie des acides gras provenant de l'alimentation est utilisée dans l'organisme pour le renouvellement des membranes cellulaires. Les acides gras sont incorporés dans les cellules grâce à des protéines transportant ces acides gras. Ainsi, l'acide linoléique, une fois incorporé à la cellule, subit l'action d'élongases et de désaturases pour produire de l'acide dihomog- γ -linoléique avant d'être transformé en acide arachidonique (**figure 13**).

352. MacLean C.H., Newberry S.J., Mojica W.A. et al. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk : a systematic review. 2006, 295(4) : 403-415.

353. Anti M., Marra G., Armelao F. et al. Effects of ω -3 fatty acids on rectal mucosal cell proliferation in subjects at risk for colon cancer. Gastroenterology. 1992, 103 : 883-891.

354. Kobayashi M., Tsubono Y., Otani T. et al. Fish, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids, and risk of colorectal cancer in middle-aged Japanese : the JPHC study. Nutr Cancer. 2004, 49(1) : 32-40.

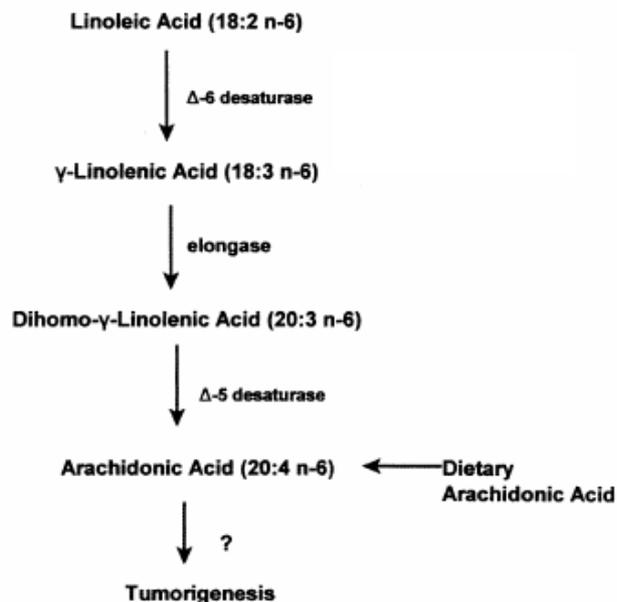


Figure 13 : Conversion de l'acide linoléique et de l'acide α -linoléique en acide arachidonique³⁵⁵

L'acide arachidonique sert de substrat aux cycloxygénases et aux lipoxygénases pour produire respectivement des prostaglandines et des leucotriènes. Les produits générés par ces derniers sont la prostaglandine PGE₂, le leucotriène B₄, le thromboxane A₂ et l'acide 12-hydroxyéicosatétraénoïque qui ont été associés à la carcinogénèse notamment en augmentant la progression tumorale, la prolifération ou encore l'angiogénèse³⁵⁶.

En augmentant les acides gras ω 3 dans l'alimentation, les ω 3 entrent en compétition avec l'acide arachidonique pour l'incorporation dans les membranes cellulaires. Ils remplacent partiellement l'acide arachidonique, ce qui implique une diminution des produits potentiellement carcinogènes issus de l'acide arachidonique.

- Selon le même principe, les acides gras ω 3 et ω 6 sont en compétition pour la liaison aux désaturases et aux élongases. Or, les acides gras ω 3 ont plus d'affinité pour ces enzymes que les acides gras ω 6. En augmentant les acides gras ω 3, on diminue la production d'acide arachidonique à partir de l'acide linoléique³⁵⁷.

355. Hansen-Petrik M.B., McEntee M.F., Johnson B.T. et al. Selective inhibition of Δ -6 desaturase impedes intestinal tumorigenesis. *Cancer letters*. 2002, 175 : 157-163.

356. Caygill C.P., Charlett A., Hill M.J. Fat, fish, fish oil and cancer. *Br J Cancer*. 1996, 74 : 159-164.

357. Rose D.P., Connolly J.M., Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther*. 1999, 83 : 217-244.

- Certains acides gras polyinsaturés dont l'acide linoléique, l'acide α -linoléique, l'acide arachidonique et l'acide éicosapentaénoïque sont des ligands des PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ), facteurs de transcription impliqués dans la régulation du métabolisme des lipides. De plus, l'acide éicosapentaénoïque augmente l'ARNm codant pour le PPAR γ . *In vitro* et *in vivo*, la liaison aux PPAR γ induit un effet antiprolifératif³⁵⁸.

Les récepteurs PPAR α peuvent être activés par des acides gras dont l'acide palmitique, l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide arachidonique et l'acide éicosapentaénoïque. L'activation des récepteurs PPAR γ et PPAR α contribue à supprimer la carcinogenèse par des propriétés anti-inflammatoires.

- Les acides gras n-3 diminuent significativement l'activation du facteur de transcription nucléaire NF κ B dans les modèles animaux qui présentent un rôle dans la croissance tumorale³⁵⁹.

- Enfin, les graisses augmentent l'excrétion fécale d'acides biliaires potentiellement carcinogènes.

4. Conclusion

Ni effet protecteur pour les acides gras n-3 ni effet favorisant pour les acides gras n-6 n'a pu être mis en évidence. Il en va de même pour les autres acides gras. L'effet des lipides, s'il existe, est très faible et pourrait s'expliquer par le pouvoir énergétique des lipides.

Cependant, une consommation mesurée de lipides est à recommander de part leurs effets délétères reconnus dans d'autres pathologies.

Il convient également de rester prudent concernant le cancer colorectal.

358. Larsson S.C., Kumlin M., Ingelman-Sundberg M. et Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer : a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2004, 79 : 935-945.

359. Schwartz S.A., Hernandez A., Mark Evers B. The role of NF-kappaB/IkappaB proteins in cancer : implications for novel treatment strategies. *Surg Oncol.* 1999, 8 : 143-153.

Acide butyrique	Beurre, fromage
Acide laurique	Lait de coco, chocolat
Acide myristique	Huile de poisson, noix de coco, viande
Acide palmitique	Huiles végétales
Acide stéarique	Beurre, graisses
Acide oléique	Bœuf, porc
Acide linoléique	Graisses animales
Acide α -linoléique	mayonnaise
Acide archidonique	Graisses, huile de sardine
Acide éicosapentaénoïque	Poissons, huiles de poisson
Acide docosahexaénoïque	Poissons, huiles de poisson
Acides gras <i>trans</i>	Margarine, graisses

Tableau XI : Principales sources d'acides gras

<p>A RETENIR</p> <p>Pas d'effet spécifique des acides gras</p> <p>Effet possible par leur pouvoir calorique</p>
--

V. L'ALCOOL

1. Introduction

Tout comme pour les lipides, les pays consommant le plus d'alcool sont aussi globalement ceux ayant l'incidence du cancer colorectal la plus élevée. A quelques rares exceptions près, ce sont les pays européens qui consomment le plus d'alcool, notamment le Luxembourg et la France (consommant majoritairement du vin) ou encore l'Irlande où la bière est la boisson alcoolisée la plus consommée³⁶⁰.

360. http://www.who.int/entity/substance_abuse/publications/global_status_report_2004_overview.pdf

2. Effets

Les études sont en faveur d'un lien entre l'alcool et le cancer colorectal. Cependant, ce lien serait faible.

Ainsi, la population hawaïenne a été étudiée au sein d'une étude regroupant 698 hommes, 494 femmes et 1192 contrôles. Une augmentation du risque de cancer colorectal a été notée dans les deux sexes avec un lien plus marqué sur le colon droit³⁶¹.

Une autre étude menée sur la population américaine conclut dans le même sens. Plus de 106 000 personnes ont été recrutées. La consommation de 3 verres par jour, quel que soit le type d'alcool consommé, induit un risque de cancer rectal de 3,17 contre 1,71 pour le cancer colique³⁶².

D'autres études vont dans le même sens^{363; 364}. Une consommation croissante d'alcool est associée à une augmentation du risque de cancer colorectal en particulier rectal.

Enfin, une méta-analyse de 27 études a conclu elle-aussi à une association faible mais réelle entre l'alcool et le cancer colorectal³⁶⁵. 2 boissons alcoolisées par jour sont associées à un risque relatif de 1,10. Mais, les études de cohorte concluent à un risque plus fort que les études cas-témoins. Très peu de différences de risque existent entre les sites colorectaux.

En étudiant le type de boisson alcoolisée consommée, aucune différence de risque n'a été observée dans nombre d'études^{366, 367, 368}. Mais dans la méta-analyse de 1990³⁶⁴, la consommation de bière est associée à un risque plus élevé que lors de la consommation de vins ou de liqueurs. De même, une étude sur une population danoise a mis en évidence que la

361. Le marchand L., Wilkens L.R., Kolonel L.N. et al. Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Research*. 1997, 57 : 4787-4794.

362. Klatsky A.L., Armstrong M.A., Friedman G.D. et al. The relations of alcoholic beverage use to colon and rectal cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1988, 128 : 1007-1015.

363. Morris Brown L., Epidemiology of alcohol-associated cancers. *Alcohol*. 2005, 35 : 161-168.

364. Otani T., Motoki I., Yamamoto S. et al. Alcohol consumption, smoking, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly japanese men and women : Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2003, 12 : 1492-1500.

365. Longnecker M.P., Orza M.J., Adams M.E., et al. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control*. 1990, 1 : 59-68.

366. cf. note 360.

367. cf. note 361.

368. La Vecchia C., Negri E., Franceschi S. et al. Moderate beer consumption and the risk of colorectal cancer. *Nutr. Cancer*. 1993, 19(3) : 303-306.

consommation de vin, de bière et de spiritueux était associée à une augmentation du risque de cancer rectal mais l'augmentation était nettement moins forte pour le vin³⁶⁹.

Un des effets particuliers de l'alcool est son interaction avec un des facteurs protecteurs du cancer colorectal, les folates. Chez l'animal comme chez l'homme, il a été démontré que l'alcool diminue la résorption intestinale des folates et augmente leur excrétion urinaire.

De plus, l'alcool agit sur plusieurs endroits de la métabolisation des folates. L'alcool inhibe la synthèse de la méthionine, bloque le processus de méthylation conduisant à une hypométhylation de l'ADN³⁷⁰.

3. Mécanismes

Un grand nombre de mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'effet de l'alcool sur le colon³⁷¹.

- Tout d'abord, l'alcool présente un pouvoir calorique important. Or, un régime hypercalorique est en faveur du développement du cancer colorectal. Chez des gros consommateurs d'alcool, les calories apportées peuvent représenter un apport énergétique très important.

- L'alcool agirait comme un solvant pour augmenter la pénétration d'autres carcinogènes dans certains tissus.

- Il réduirait la résorption et la biodisponibilité d'autres nutriments qui pourraient prévenir le cancer colorectal.

- Il catalyserait l'activation métabolique de certains produits en carcinogènes.

- Il inhiberait la détoxification des carcinogènes.

- La métabolisation de l'alcool dans l'organisme produit de l'acétaldéhyde, qui est carcinogène et tératogène chez l'animal et qui pourrait l'être chez l'homme.

369. Pedersen A., Johansen C., Gronbaek M. Relations between amount and type of alcohol and colon and rectal cancer in a Danish population based cohort study. *Gut*. 2003, 52 : 861-867.

370. Mason J.B., Choi S-W. Effects of alcohol on folate metabolism : implications for carcinogenesis. *Alcohol*. 2005, 35 : 235-241.

371. Blot W.J. Alcohol and cancer. *Cancer Research*. 1992, 52(suppl) : 2119s-2123s.

4. Conclusion

L'alcool possède un effet favorisant le cancer rectal et dans une moindre mesure le cancer colique et diminue l'effet protecteur des folates.

Il est nécessaire de limiter l'apport en alcool à 5% de l'apport énergétique total chez l'homme, et à 2,5% chez la femme. D'une manière générale, la consommation en alcool doit être limitée à 20 grammes d'alcool pur soit 20 cl de vin, 50 cl de bière ou 6 cl d'alcool fort.

A RETENIR

Lien probable cancer rectal/alcool

Lien moins marqué au niveau colique

Limiter la consommation d'alcool

CONCLUSION

Il est difficile de conclure de manière définitive à l'implication d'un aliment dans le développement du cancer colorectal et d'en déduire des règles nutritionnelles.

Tout d'abord, la quantité ingérée d'un aliment va déterminer l'intensité de l'effet de cet aliment. C'est pourquoi, une alimentation diversifiée est nécessaire. Un excès comme un déficit peuvent favoriser un cancer ou protéger un individu de ce cancer.

De plus, il peut exister des interactions entre les aliments. Ainsi, les fibres peuvent adsorber des carcinogènes provenant d'autres aliments, ce qui réduit l'exposition du colon à ces carcinogènes. Au contraire, l'alcool peut favoriser la résorption de carcinogènes.

Des facteurs individuels comme des polymorphismes enzymatiques influent sur l'effet des aliments.

Un même aliment peut avoir des effets contradictoires. Ainsi, les vitamines antioxydantes pourraient agir comme protecteur. Mais, sur un terrain précancéreux comme par exemple des adénomes, ces vitamines pourraient favoriser la transformation d'un adénome en carcinome.

Enfin, les hypothèses d'aujourd'hui sur l'implication de certains aliments seront peut-être démenties demain à la lumière de nouvelles études.

Au travers de sa mission de santé publique, le pharmacien a un rôle important d'information et d'éducation des patients. Le contexte français actuel favorise les actions en ce sens. En effet, une demande de plus en plus importante d'une alimentation saine tournée vers une amélioration de la qualité de vie voit le jour notamment par l'explosion des produits bio. Dans un même temps, les pouvoirs publics ont pris conscience du rôle essentiel de l'alimentation pour prévenir certaines pathologies et mettent en place des actions au niveau national que le pharmacien a le devoir de relayer au sein de son officine sous forme de conseils simples³⁷².

En guise de conclusion, voici résumées en termes simples les principales mesures alimentaires permettant de prévenir le cancer colorectal :

372 http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nutrition/actions42_cancer.pdf [consulté le 5 mars 2007]

RECOMMANDATIONS NUTRITIONNELLES POUR UNE DIMINUTION DU RISQUE DE CANCER COLORECTAL

1. Hygiène de vie

- Activité physique

L'exercice physique est en faveur d'une diminution du risque de cancer colorectal. Conseiller la pratique d'un sport ou d'une activité quotidienne d'une demi-heure telle que la marche ou le vélo.



- Consommation énergétique

Les apports nutritionnels conseillés varient selon le sexe et le métabolisme de base. Pour un homme à activité réduite, 2200 KCal/j sont recommandées et 1800 KCal/j pour une femme. L'alimentation doit être constituée de 50 à 55% de glucides dont 1/5 de sucres simples, de 10 à 15% de protéines animales et végétales et de 30 à 33% de lipides.

2. Diététique

- Fibres



Consommer 25 grammes de fibres dont 10 à 15 grammes de fibres solubles. Penser, en plus des fruits et des légumes, au pain complet et aux céréales complètes qui pourraient présenter un bénéfice dans la prévention du cancer colorectal.

- Fruits et légumes

L'ail et les légumes verts contenant des folates auraient un effet protecteur. Les vitamines antioxydantes contenues dans les fruits et légumes pourraient présenter un effet bénéfique. La consommation des fruits et légumes est à encourager de part leurs actions dans d'autres pathologies. Consommer au moins 5 fruits et légumes par jour.



- Viande

Ne pas consommer plus de 1mg/kg/j de viande, favoriser les viandes blanches. Ne pas abuser des viandes rouges et des charcuteries, des viandes grillées ou fumées.

- Lipides

Limiter l'apport lipidique total, les lipides présentent un pouvoir énergétique très important.

Limiter les aliments contenant des graisses, surtout ceux d'origine animale, préférer les huiles végétales.



- Produits laitiers



Consommer des produits laitiers à chaque repas, le calcium et la vitamine D qu'ils contiennent pourraient agir sur le colon et le rectum.

- Alcool

La consommation d'alcool est déconseillée notamment pour ses effets sur le cancer colorectal mais surtout pour ses effets sur d'autres cancers comme le cancer du foie et celui des voies aérodigestives supérieures.



Consommer au maximum deux verres par jour pour un homme et maximum un verre pour une femme.

3.



Préparation/Conservation



Les fruits et les légumes frais doivent être consommés rapidement pour maintenir leur teneur en minéraux, en vitamines...

La cuisson au barbecue doit rester occasionnelle (production d'hydrocarbures aromatiques polycycliques et d'amines hétérocycliques).

Ne pas consommer d'aliments trop grillés voire carbonisés.

Favoriser la cuisson à température modérée.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence des cancers en France en 2000	8
Figure 2 : Incidence des cancers chez l'homme en 2000.....	8
Figure 3 : Incidence des cancers chez la femme en 2000	9
Figure 4 : Taux d'incidence du cancer colorectal en France chez l'homme	9
Figure 5 : Nombre de décès par principaux types de cancer en France en 2000	10
Figure 6 : Estimation du taux d'incidence pour 100 000 habitants du cancer colorectal	11
Figure 7 : Schéma du colon et du rectum.....	12
Figure 8 : Schéma représentant les différentes couches du gros intestin.....	13
Figure 9 : Schéma d'une glande de Lieberkühn	14
Figure 10 : coupe au microscope optique de la paroi intestinale	15
Figure 11 : Rôles des acides gras à chaîne courte dans les étapes de la cancérogenèse colorectale	32
Figure 12 : Structure de base des flavonoïdes.....	52
Figure 13 : Conversion de l'acide linoléique et de l'acide α -linoléique en acide arachidonique	95

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Potentiel de malignité des adénomes fonction de leur taille et du type histologique	19
Tableau II : Ancienne classification des cancers colorectaux : classification de Dukes.....	19
Tableau III : Classification TNM (Tumor Node Metastases) des cancers colorectaux	20
Tableau IV : Classification des fibres alimentaires.....	27
Tableau V : Consommation de céréales et de légumineuses par kg/habitant/an dans le monde en 2000	28
Tableau VI : Teneur en fibres des aliments.....	35
Tableau VII : Les différents flavonoïdes.....	52
Tableau VIII: Sources alimentaires des différents flavonoïdes	56
Tableau IX : Consommation de matières grasses en kg/habitant/an dans le monde en 2000..	90
Tableau X : Les différents acides gras saturés	91
Tableau XI : Principales sources d'acides gras.....	97

Nom-Prénoms : BERNIER Cécile, Claire, Hélène

Titre de la thèse : Le point sur l'alimentation et le cancer colorectal en 2007

Résumé de la thèse :

On estime que jusqu'à 30% des cancers pourraient être évités rien qu'en supprimant certains facteurs de risque environnementaux et nutritionnels. Ainsi, le développement du cancer colorectal, troisième cancer en France en terme de fréquence, est fortement influencé par l'alimentation. Les fibres, les folates, le calcium, la vitamine D ou encore le sélénium, les antioxydants protégeraient du cancer colorectal tandis que les viandes rouges, les charcuteries, l'alcool ou encore plus globalement une alimentation trop énergétique associée à une sédentarité favorisent l'apparition du cancer colorectal.

MOTS CLES : CANCER COLORECTAL, ALIMENTATION, PREVENTION PRIMAIRE

JURY

PRESIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférence de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

M. Jean MENANTEAU, Attaché de recherche
Unité INSERM U 601 Cancérologie
9, quai Moncousu 44000 NANTES

Adresse de l'auteur : 21, rue Emile Gabory 44 330 VALLET